Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2013
(51) 2

Rheumatology Science & Practice

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» Российской академии медицинских наук, Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАМН, д.м.н., профессор **Е.Л. Насонов**

Заместитель главного редактора

академик РАМН, д.м.н., профессор **В.И. Мазуров**

Ответственный секретарь

д.м.н. **В.Н. Амирджанова**

Научный редактор

д.м.н. **Ю.А. Олюнин**

Зав. редакцией В.Н. Калмыкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор **З.С. Алекберова**
д.м.н. **Е.Н. Александрова**
д.м.н. **Л.И. Алексеева**
д.м.н., профессор **Л.П. Ананьева**
д.м.н., профессор **Р.М. Балабанова**
д.м.н., профессор **А.А. Баранов**
д.м.н. **Б.С. Белов**
д.м.н., профессор **А.В. Глазунов**
д.м.н. **Л.Н. Денисов**
д.м.н. **Д.Е. Каратеев**
д.м.н., профессор **Н.Н. Кузьмина**
д.м.н., профессор **Ю.В. Муравьев**
д.м.н., профессор **В.А. Мякоткин**
к.м.н. **И.П. Никишина**
д.м.н., профессор **Т.М. Решетняк**
д.м.н. **А.В. Смирнов**
д.м.н., профессор **Н.А. Шостак**
д.м.н., профессор **Ш.Ф. Эрдес**
Т. Бардин ***(T. Bardin**, France)*
Н. Дамьянов ***(N. Damianov**, Serbia)*
Дж.С. Смолен ***(J.S. Smolen**, Austria)*
Е. Файст ***(E. Feist**, Germany)*
М. Кутоло ***(M. Cutolo**, Italy)*
Р.Ф. ван Волленховен ***(R. van Vollenhoven**, Sweden)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Фото на обложке: *С.О. Красненко, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, А.В. Смирнов «Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования суставов кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом». Клинические признаки артрита ДМФС (припухлость, покраснение) в сочетании с псориазом ногтей.*

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

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

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

Архив журнала «Научно-практическая ревматология» в сети Интернет:
http://www.rheumatolog.ru
http://www.elibrary.ru
http://www.rheumat-journal.ru

Научно-практическая ревматология, 2013, т. 51 (№2), 85–212
© ФГБУ «НИИР» РАМН
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии
«Деком»
Тираж — 3000 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях 98
Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Е.Л. Насонов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). 104
Е.Ю. Панасюк, В.Н. Амирджанова, А.С. Авдеева, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов

Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артита 111
А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, А.Н. Герасимов, М.В. Черкасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Е.Л. Насонов

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). 117
Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Н.В. Демидова, Г.И. Гринева, Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, А.В. Волков, А.С. Авдеева, Е.В. Лопарева, Ю.А. Олюнин, Г.В. Лукина, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование 126
А.Л. Маслянский, Е.П. Иливанова, В.И. Рокоманюк, О.В. Решетняк, А.В. Алексеева, С.В. Лапин, И.Л. Джалалова, В.И. Мазуров

Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии 132
Р.А. Осипянц, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара 138
Н.А. Мухин, П.И. Новиков, С.В. Моисеев, Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Е.Н. Семенкова, В.В. Фомин, С.В. Гуляев, Т.Н. Краснова, Л.А. Стрижаков, Т.Н. Янушкевич, В.В. Панасюк, Н.В. Никифорова, С.В. Рощупкина, Ю.Д. Сорокин, А.Д. Мешков, Л.В. Дубровская, Е.С. Жабина, С.А. Парфенова, Е.И. Кузнецова, И.А. Лопатина

Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам 145
Ш.Ф. Эрдес, Р.М. Балабанова

Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом 149
С.О. Красненко, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, А.В. Смирнов

Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). 154
М.М. Подворотова, И.С. Дыдыкина, Е.А. Таскина, Т.А. Раскина, М.А. Королева, А.А. Мурадянц, Е.С. Жугрова, А.А. Синенко, Д.В. Пешехонов, А.Э. Сизиков, Н.А. Ильина, П.С. Дыдыкина, Е.В. Петрова, В.Н. Сороцкая, Т.Ю. Большакова, Е.А. Капустина, И.Б. Виноградова, Л.И. Алексеева, А.В. Смирнов, Е.Л. Насонов

Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки 159
С.М. Носков, А.А. Заводчиков, К.Ю. Широкова, И.Г. Красивина, А.А. Лаврухина

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) 163
Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. 170
Ю.Л. Корсакова, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов

ОБЗОР

Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности. 181
О.А. Антелава

ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ

Современные методы оценки активности системной красной волчанки 186
Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом? 201
Ю.В. Муравьев

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Первичный миелофиброз при ревматических заболеваниях 205
В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, С.Х. Седышев, О.А. Логвиненко, Н.А. Пробатова, А.И. Павловская, М.С. Елисеев, А.В. Смирнов, Г.Р. Фадиенко

ЮБИЛЕЙ

Зара Владимировна Хетагурова. 210

CONTENTS

EDITORIAL

Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases 98
T.A. Lisitsyna, D.Yu. Veltishchev, E.L. Nasonov

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial) 104
E.Yu. Panasyuk, V.N. Amirdzhanova, A.S. Avdeyeva, E.L. Luchikhina, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis 111
A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, A.N. Gerasimov, M.V. Cherkasova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, E.L. Nasonov

The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA) 117
D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, N.V. Demidova, G.I. Grineva, D.S. Novikova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, A.V. Volkov, A.S. Avdeyeva, E.V. Lopareva, Yu.A. Olyunin, G.V. Lukina, T.V. Popkova, E.L. Nasonov

Combination pulse therapy with methotrexate and dexamethasone in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors: an open-label randomized trial 126
A.L. Maslyansky, E.P. Ilivanova, V.I. Rokomanyuk, O.V. Reshetnyak, A.V. Alekseyeva, S.V. Lapin, I.L. Dzhalalova, V.I. Mazurov

Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data 132
R.A. Osipyants, D.E. Karateev, E.Yu. Panasyuk, G.V. Lukina, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.N. Aleksandrova, A.V. Volkov, E.L. Nasonov

Evaluation of the short-term efficacy and safety of biological agents in different rheumatic diseases: a multidisciplinary therapeutic hospital's experience 138
N.A. Mukhin, P.I. Novikov, S.V. Moiseev, T.M. Ignatova, L.V. Kozlovskaya, E.N. Semenkova, V.V. Fomin, S.V. Gulyaev, T.N. Krasnova, L.A. Strizhakov, T.N. Yanushkevich, V.V. Panasyuk, N.V. Nikiforova, S.V. Roshchupkina, Yu.D. Sorokin, A.D. Meshkov, L.V. Dubrovskaya, E.S. Zhabina, S.A. Parfenova, E.I. Kuznetsova, I.A. Lopatina

Ankylosing spondylitis morbidity trends in Russia and Saturday spondyloarthritis schools 145
Sh.F. Erdes, R.M. Balabanova

Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis 149
S.O. Krasnenko, E.Yu. Loginova, T.V. Korotaeva, A.V. Smirnov

Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment») 154
M.M. Podvorotova, I.S. Dydykina, E.A. Taskina, T.A. Raskina, M.A. Koroleva, A.A. Muradyants, E.S. Zhugrova, A.A. Sinenko, D.V. Peshekhonov, A.E. Sizikov, N.A. Ilyina, P.S. Dydykina, E.V. Petrova, V.N. Sorotskaya, T.Yu. Bolshakova, E.A. Kapustina, I.B. Vinogradova, L.I. Alekseyeva, A.V. Smirnov, E.L. Nasonov

Significance of inflammation in the development of vascular wall stiffness 159
S.M. Noskov, A.A. Zavodchikov, K.Yu. Shirokova, I.G. Krasivina, A.A. Lavrukhina

CONTINUOUS POSTGRADUATE TRAINING PROGRAM FOR PHYSICIANS

Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture) 163
E.L. Nasonov, D.E. Karateev

PROGRESS OF RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis 170
Yu.L. Korsakova, M.L. Stanislav, L.N. Denisov, E.L. Nasonov

REVIEW

The specific features of the onset, clinical picture, steroid responsiveness of paraneoplastic myositis 181
O.A. Antelava

ISSUES OF METHODOLOGY

Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus 186
E.A. Aseeva, S.K. Solovyev, E.L. Nasonov

PROBLEMS OF PRACTICAL RHEUMATOLOGY

How is folic acid to be used in rheumatoid arthritis during methotrexate treatment? 201
Yu.V. Muravyev

CLINICAL NOTES

Primary myelofibrosis in rheumatic diseases 205
V.I. Vasilyev, V.R. Gorodetsky, S.Kh. Sedyshev, O.A. Logvinenko, N.A. Probatova, A.I. Pavlovskaya, M.S. Eliseyev, A.V. Smirnov, G.R. Fadienko

ANNIVERSARY

Zara Vladimirovna Khetagurova 210

Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях

Т.А. Лисицына[1], Д.Ю. Вельтищев[2], Е.Л. Насонов[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва;
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России, Москва

[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
[2]Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia, Moscow

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына **talisitsyna@rambler.ru**

Contact: Tatyana Andreyevna Lisitsyna **talisitsyna@rambler.ru**

Поступила 04.03.13

В статье обсуждается проблема частой коморбидности иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ) и депрессии. Рассматриваются причины и механизмы, объединяющие данные заболевания, а именно: провоцирующая роль хронического психосоциального стресса, нарушения нейроэндокринной регуляции иммунного ответа, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, определяющих выраженность основных клинических синдромов РЗ и депрессии – хронической боли, усталости, нарушений сна, функциональной недостаточности. Обсуждается влияние депрессии на приверженность пациентов лечению и эффективность проводимой терапии РЗ, а также на течение и исход РЗ. Особое внимание уделяется вопросу своевременной терапии депрессии при РЗ, влиянию генно-инженерных биологических препаратов на депрессивную симптоматику, необходимости персонифицированного подхода к назначению антидепрессантов. Учитывая важность своевременного выявления и лечения депрессивных расстройств в ревматологической практике с клинических позиций и с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий, предлагается междисциплинарный подход к ведению больных РЗ с участием ревматологов, психиатров, неврологов и медицинских психологов.
Ключевые слова: депрессия, ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты, персонифицированная терапия.

STRESSORS AND DEPRESSIVE DISORDERS IN RHEUMATIC DISEASES

T.A. Lisitsyna[1], D.Yu. Veltishchev[2], E.L. Nasonov[1]

The paper discusses the common comorbidity of immune inflammatory rheumatic diseases (RD) and depression. It considers the causes and mechanisms, which are common to these diseases, namely, the provocative role of chronic psychosocial stress; neuroendocrine dysregulations of an immune response, which give rise to the hyperproduction of the proinflammatory cytokines determining the magnitude of the major clinical syndromes of RD and depression – chronic pain, fatigue, sleep disorders, functional insufficiency. The impact of depression on patient treatment adherence and efficiency and the course and outcome of RD is discussed. Particular attention is given to the timely therapy of depression in RD, to the effect of genetically engineered biological agents on depressive symptomatology, to the need for a personified approach to prescribing antidepressants. By taking into account the importance of detection and treatment of depressive disorders in rheumatologic practice from the clinical standpoint and in terms of medical, social, and economic consequences, the author propose an interdisciplinary approach to managing the patients with RD with the participation of rheumatologists, psychiatrists, neurologists, and medical psychologists.
Key words: depression, rheumatic diseases, genetically engineered biological agents, personified therapy.

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (РЗ) относят к тяжелым, хроническим прогрессирующим заболеваниям с поражением многих систем организма, рано возникающим снижением функциональных способностей, частой потерей профессиональных и социальных навыков, инвалидизацией и высокими показателями смертности в среднем возрасте.

Частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств у больных РЗ, по данным разных авторов, составляет от 20 до 83%, в том числе при ревматоидном артрите (РА) – 30–75%, системной красной волчанке (СКВ) – 50–83%, системной склеродермии (ССД) – 36–65%, болезни Шегрена (БШ) – 20–50% [1–4]. Результаты многолетней научно-практической программы ФГБУ «НИИР» РАМН и Московского НИИ психиатрии Минздрава России подтверждают высокую частоту тревожно-депрессивных расстройств при РА (93,6%), СКВ (74,5%) и БШ (96%).

Несмотря на разработку эффективных методов лечения и реабилитации, последствия тяжелых дезадаптирующих заболеваний являются значимым психотравмирующим фактором, влияющим на психическое состояние большинства пациентов и провоцирующим психические расстройства, преимущественно депрессивные. В связи с этим анализ особенностей реакции на болезнь и определение типа психологической защиты, несомненно, являются значимыми при рассмотрении динамики заболевания. Однако рассмотрение депрессии лишь в качестве последствия тяжелого хронического соматического заболевания является ошибочным. В частности, известно, что РЗ часто развивается на фоне предшествующей депрессии. По данным некоторых авторов, примерно 2/3 больных имели депрессивные расстройства еще до возникновения симптомов РЗ [5]. По нашим данным, у 58,4% больных РА и у 40% пациентов с СКВ имелась депрессия за несколько лет до развития РЗ.

Как и депрессивные расстройства, РЗ имеют многофакторную (полигенную) и биопсихосоциальную природу, и это свидетельствует о том, что каждый из факторов должен рассматриваться лишь в тесной взаимосвязи

с другими патогенетическими механизмами – генетическими, психосоциальными, нейроиммунными, нейроэндокринными. В связи с этим патогенез депрессии при РЗ анализируется в рамках диатез-стрессовой модели, учитывающей комплексное влияние факторов предрасположенности и провокации депрессивных расстройств и РЗ, имеющих общую «точку сбоя» [6].

Многочисленные исследования подтверждают значимую роль хронического стресса умеренной выраженности в провокации дебюта и/или обострений как РЗ, так и депрессии [7, 8]. По нашим данным, у 78% больных РА и 67% больных СКВ психотравмирующие события предшествовали дебюту РЗ [9].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению роли ранних детских психических травм, в частности – депривации, в формировании предрасположения к развитию хронических соматических, в том числе аутоиммунных, заболеваний во взрослом возрасте. В ряде работ продемонстрировано увеличение на 100% риска развития аутоиммунных заболеваний у взрослых, перенесших в детстве два и более психотравмирующих события [10–12] (рис. 1). Доказано также влияние ранних детских психических травм на формирование предрасположенности к стрессовому реагированию с развитием депрессивных расстройств [10]. Анализ результатов собственных исследований показал наличие ранних детских психических травм, преимущественно депривации, у 81% больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) [13], 77,6% пациентов с РА и 48,8% – с СКВ, в то время как в общей популяции этот показатель составил 20%.

Как полагают исследователи, в 90-е годы XX в. произошла смена доминирующей парадигмы патогенетической взаимосвязи депрессивных и аутоиммунных заболеваний: от преимущественно соматопсихических к двусторонним влияниям. Эта перемена обусловлена несомненным прогрессом в исследованиях депрессии в рамках нейронаук, в частности установлением вовлеченности иммунной системы в патогенез стрессовых реакций и депрессивных расстройств с разработкой модели цитокин-индуцированной депрессии. Эта модель объединяет нейроиммунные звенья патогенеза депрессивных расстройств и РЗ [14].

На примере РА и СКВ наиболее убедительно показана общность звеньев патогенеза РЗ и депрессии, основой которых являются хронические стрессовые механизмы. В норме в ответ на острое стрессовое воздействие происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), сопровождающаяся гиперпродукцией стрессовых гормонов, в том числе кортикотропин-рилизинг-гормона (КТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Эндогенный глюкокортикоид (ГК) кортизол по механизму обратной связи блокирует дальнейший синтез АКТГ и КТГ и, в физиологической концентрации, оказывает иммуномодулирующий эффект – ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и увеличивает синтез противовоспалительных, предотвращая дальнейшую иммунную стимуляцию ГГНС и снижая воспаление, тем самым выполняя адаптивную функцию. Хронический стресс, характерный для провокации РЗ и депрессии, сопровождается длительной активацией ГГНС, приводящей к нарушению механизма обратной связи между гормонами, вырабатываемыми надпочечниками и гипоталамо-гипофизарной системой, и дисфункцией ГГНС. С клинической точки зрения, данные нарушения не способствуют адаптации и ассоциируются с хронизацией воспаления, развитием хронической боли, усталости, тревожных и депрессивных симптомов [15, 16]. В табл. 1 представлены признаки, общие для депрессии и РЗ.

Дисфункция ГГНС и гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ1β, ИЛ6, а также острофазовых белков (С-реактивного белка – СРБ) характерны для большинства больных с депрессией при отсутствии РЗ [17]. В 2010 г. воспаление признано первостепенным патофизиологическим механизмом ряда хронических неревматических заболеваний, в том числе депрессии [18]. По мнению J.J. Strain и M. Blumenfield, депрессию уже нельзя считать исключительно психическим расстройством. Учитывая вовлеченность множества систем организма и наличие разнообразных соматических симптомов, свойственных депрессии, данное расстройство должно рассматриваться как системное [19].

Известно, что боль – самый частый симптом РЗ. Кроме того, боль характерна для 60% пациентов с депрессией в отсутствие РЗ [20]. Низкий болевой порог, характерный для пациентов с РЗ и депрессией, связан с дисфункцией ГГНС, стимулирующим влиянием провоспалительных цитокинов на эти структуры и ноцицепторы (сенситизация ноцицепторов), сопутствующим снижением концентрации нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) и с обусловленным этим уменьшением их модулирующего эффекта на нисходящие антиноцицептивные пути [21, 22]. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей и позволяют говорить, что наличие и выраженность депрессии, наряду с выраженностью воспаления, является чрезвычайно значимым фактором, влияющим на восприятие боли при РА и приводящим к выраженной функциональной недостаточности и низкому качеству жизни.

Наряду с болью одна из самых частых жалоб больных РЗ – на усталость. До 90% пациентов с РЗ отмечают стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения. Причины усталости при РЗ по-прежнему остаются до конца не выясненными. Некоторые исследования подтверждают связь усталости с высокой воспалительной активностью РЗ [23, 24]. В других работах выраженная усталость ассоциируется с депрессией, нарушениями сна, болью, функциональной недостаточностью и женским полом [25, 26]. Связь усталости и депрессии при РЗ

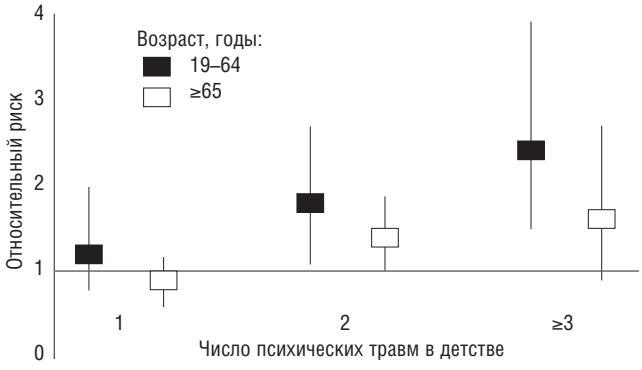


Рис. 1. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ассоциации ранних детских психических травм и развития любых аутоиммунных заболеваний в различных возрастных группах (1995–2005) [11]

Таблица 1 Общие признаки депрессивных расстройств и РЗ

Признак	Депрессия	РЗ
Общая характеристика:		
многофакторное	+	+
мультисистемное	+	+
хроническое и рекуррентное течение	Существенная доля	+
доминирование больных женского пола	+	+
Стрессовые факторы:		
ранние детские психические травмы (до 11 лет)	+	+
провоцирующий хронический стрессовый фактор	+	+
стрессовая провокация обострений	+	+
Патогенез:		
дисфункция ГГНС	+	+
провоспалительные цитокины – повышение концентрации	+	+
противовоспалительные цитокины – снижение концентрации	+	+
Проявления:		
усталость	+	+
нарушения сна	+	+
боль	+	+
уменьшение массы тела	+	+
когнитивные нарушения	+	+
Терапия:		
антидепрессанты	+	Противовоспалительный (антицитокиновый) эффект?
НПВП	Антидепрессантоподобный эффект	+
ГИБП	Антидепрессантоподобный и антиастенический эффект?	+

подтверждается большим количеством работ [27, 28]. С другой стороны, «усталость или утрата энергии», согласно классификации психических расстройств DSM-IV, является одним из критериев большой и хронической депрессии (дистимии) [29]. Учитывая общность патогенеза РЗ и депрессии, можно заключить, что именно провоспалительные цитокины могут быть биологической причиной усталости при РЗ. По нашим данным, полученным в результате многофакторного анализа, наличие, выраженность и длительность депрессии наряду с выраженностью боли (индекс Ричи), активностью РА (значением индекса DAS28) и наличием остеопороза являются факторами, влияющими на формирование ощущения усталости при РА (табл. 2; рис. 2).

Учитывая патогенетическую общность РЗ и депрессии, в последнее время обсуждаются уникальные иммунологические мишени, актуальные для терапии этих заболеваний. Наиболее значимой мишенью признаны провоспалительные цитокины. Применение в последние годы для лечения РЗ генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), оказывающих выраженный антицитокиновый эффект, по данным некоторых авторов, приводит к редукции отдельных симптомов депрессии, в том числе усталости (табл. 3) [30–37]. Однако, снижая выраженность депрессивных симптомов, ГИБП не всегда эффективны в отношении симптомов большой депрессии [33]. Кроме того, отмечено, что наличие депрессии снижает эффективность терапии ГИБП [38]. Это может быть связано, в частности, с тем, что большинство ГИБП не проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают антицитокиновый эффект лишь на периферии, в то время как синтез провоспалительных цитокинов в головном мозге в условиях хронического стресса продолжает поддерживать дисфункцию ГГНС [39, 40]. С другой стороны, появились работы, демонстрирующие нормализацию концентрации маркеров воспаления у пациентов с депресси-

Таблица 2 Коэффициенты прогноза выявления клинически значимой усталости при РА (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	β
Константа	0,410	0,1101	
HADS-депрессии, баллы	0,039	0,011	0,341
Депрессивный эпизод	0,145	0,083	0,175
Индекс Ричи, баллы	0,021	0,006	0,404
Длительность РТДС, мес	0,00068	0,0003	0,202
Индекс DAS28, баллы	–0,055	0,022	–0,293
Остеопороз	0,128	0,075	0,157

Примечание. РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

ей на фоне успешной терапии антидепрессантами [41, 42], а также работы, показывающие, что отсутствие ответа на антидепрессанты ассоциировалось со стойко высокими уровнями провоспалительных маркеров [43]. Некоторые исследователи показали, что добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) к антидепрессантам в случае неэффективности последних приводило к усилению антидепрессивного эффекта [17]. В последние годы установлен прямой модулирующий эффект антидепрессантов на ГК и их рецепторы и выявлена способность антидепрессантов приводить к нормализации функции ГГНС и оказывать противовоспалительный эффект [44]. По всей вероятности, именно сочетание антидепрессантов и ГИБП в случае выявления депрессии при РЗ позволит улучшить эффективность терапии. По нашим данным, полученным в результате многофакторного анализа, психофармакотерапия тревожно-депрессивных расстройств, наряду с терапией ГИБП, с учетом длительности РА, наличия внесуставных проявлений, выраженности необратимых деструктивных изменений в суставах (рентгенологической стадии), возраста пациента, принадлежности к женскому полу являются факторами, определяющими эффективность терапии РА (табл. 4, рис. 3).

Несмотря на высокую частоту встречаемости депрессии у больных РЗ, чаще всего она остается нераспознанной и нелеченой. Это связано с тем, что все внимание обращено на основные иммунопатологические аспекты болезни, а депрессия рассматривается в качестве «нормальной» реакции на хроническое заболевание. Лишь 19% пациентов с РЗ и депрессией готовы обсуждать проблемы своего настроения с лечащим врачом [45]. Большинство пациентов либо не осознают, что находятся в депрессивном состоянии, и связывают все симптомы с РЗ, либо считают, что

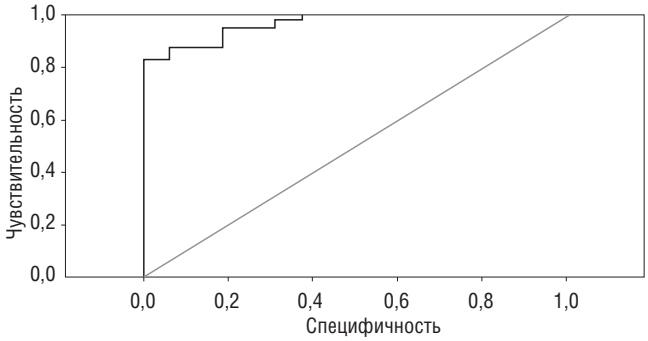


Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления клинически значимой усталости при РА (площадь под кривой равна 0,968)

смогут с ними справиться при улучшении соматического состояния, и не придают им значения. В результате только 25% пациентов с иммуновоспалительными РЗ и депрессией получают адекватную психофармакологическую и психотерапевтическую помощь. Выявление депрессии осложнено также тем, что некоторая симптоматика РЗ совпадает с проявлениями депрессии (например, хроническая усталость, двигательная заторможенность, уменьшение массы тела, бессонница, снижение аппетита). Кроме того, диагностика депрессии затруднена тем, что у ревматолога, как и у врачей других специальностей, зачастую не хватает информированности и времени для того, чтобы обсудить с пациентом что-либо помимо проблем, связанных с соматическим заболеванием.

Вместе с тем депрессия может «поддерживать» воспаление, влиять на соблюдение больным медицинских рекомендаций и, таким образом, на течение и исход РЗ. Показа-

Таблица 3 Эффективность ГИБП и БПВП в отношении симптомов депрессии по данным клинических исследований

Автор, исследование	Диагноз (число пациентов)	ГИБП/ БПВП, дозы, длительность терапии	Эффективность в отношении симптомов депрессии
Feldman S.R. et al., 2008 [31]	Псориаз (n=835)	Инфликсимаб, 3–5 мг/кг, 46 нед	Улучшение симптомов депрессии по опросникам качества жизни
Uguz F. et al., 2009 [32]	РА (n=83)	Ингибиторы ФНОα	У пациентов, получающих ГИБП, реже выявлялись РТДС
Ertenli I. et al., 2012 [33]	Анкилозирующий спондилит (n=16)	Инфликсимаб, 3–5 мг/кг, 6 нед	Значительное снижение выраженности депрессии по шкале HADS после 2-й и 3-й инфузий ГИБП
Hoving J.L. et al., 2009 [30]	РА (n=59)	Адалимумаб, 40 мг раз в 2 нед, 24 нед	Уменьшение усталости на 11,8% и улучшение качества жизни на 12,3%
Moreland L.W. et al., 2006 [34]	Ранний РА (n=304), длительный РА (n=131)	Этанерцепт, 25 мг 2 раза в неделю или метотрексат 20 мг/нед, для раннего РА Этанерцепт, 25 мг 2 раза в неделю или плацебо для длительного РА, 48 нед	Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения этанерцептом при раннем РА (на 23–29%) и длительном РА (на 25–36%)
Wolf F. et al., 2004 [35]	РА (n=21 016)	Ингибиторы ФНОα в стандартном режиме	Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимущества ГИБП перед БПВП
Chauffier K. et al., 2011 [36], метаанализ	РА (n=3837)	Ингибиторы ФНОα (n=1227) Ритуксимаб (n=420) Абатацепт (n=258) Тоцилизумаб (n=205) Плацебо (n=1727)	Слабое уменьшение выраженности усталости на фоне применения любых ГИБП и БПВП
Van Hoogmoed D. et al., 2013 [37]	РА (n=171)	Стабильная терапия за 6 мес до включения – ингибиторы ФНОα (3–5 мг/кг; n=673) БПВП (n=104), 12 мес	При включении в исследование выраженность усталости значимо больше в группе ингибиторов ФНОα. ГИБП не оказывают лучшего эффекта в отношении снижения выраженности усталости по сравнению с БПВП, эффект этот слабый

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 4 Коэффициенты прогноза эффективности терапии РА

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	β
Константа	0,649	0,314	
Рентгенологическая стадия	–0,110	0,072	–0,206
Длительность РА, мес	–0,001	0,001	–0,243
Психофармакотерапия	0,153	0,079	0,218
ГИБП	0,234	0,129	0,207
Пол	–0,270	0,147	–0,173
Возраст, годы	0,008	0,004	0,198
Внесуставные проявления РА	–0,117	0,091	–0,123

но, что, независимо от других факторов риска, наличие депрессии приводит к двукратному увеличению вероятности преждевременной смерти в когорте больных РА [46]. Это может быть связано, помимо прочих причин, со снижением приверженности проводимой терапии. Известно, что наличие депрессии у пациента с хроническим соматическим заболеванием увеличивает риск некомплаентности проводимой терапии в три раза [47]. Возможно, это обусловлено тем, что депрессия приводит к потере надежды на выздоровление, не позволяет пациенту верить в пользу и эффективность назначенного лечения, ведет к социальной изоляции и ограничению контактов с врачом. В частности, установлено, что больные РА с депрессией чаще чувствуют себя неизлечимо больными, по сравнению с больными РА без депрессии, даже при небольшой выраженности РЗ.

Отказ от лечения – одно из нередких в ревматологической практике проявлений суицидального поведения, свойственного больным, страдающим депрессией. Среди стационарных больных РА 11% хотя бы раз в жизни имели суицидальные мысли, в случае наличия депрессии суицидальные идеи присутствовали у 30% больных [48]. Наряду с этим депрессия часто ассоциируется с когнитивными нарушениями, и пациенты подчас забывают принимать препараты или не понимают значимости их регулярного приема, что приводит к снижению эффективности терапии и ухудшению прогноза.

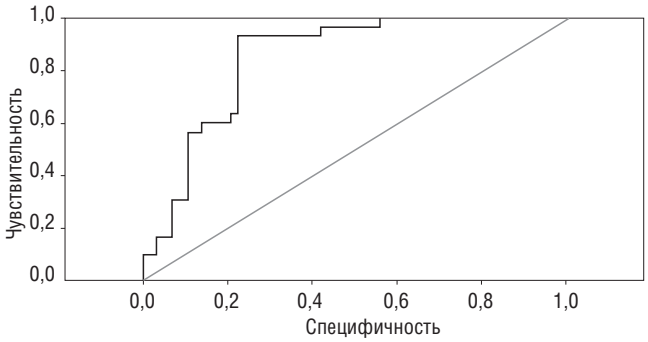


Рис. 3. ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза эффективности терапии РА (площадь под кривой равна 0,847)

Кроме негативных последствий, непосредственно связанных с соматическим состоянием, депрессия способствует снижению работоспособности, потере работы и увеличению стоимости лечения пациентов с РЗ. Во многих исследованиях показано, что тяжесть депрессии, наряду с тяжестью основного заболевания и физической активностью, является независимым предиктором нетрудоспособности. Значительная доля больных РА (25–40%) теряет трудоспособность в первые 5 лет болезни. Наличие тревожной и депрессивной симптоматики при РЗ снижает трудоспособность с 25 до 50%.

В настоящее время имеются немногочисленные данные, подтверждающие точку зрения, что проведение адекватной психофармакотерапии, учитывающей особенности психопатологической структуры, могут способствовать не только редукции тревожно-депрессивных расстройств, но и улучшению течения и прогноза РЗ; при этом подходы к лечению депрессии при РЗ до настоящего времени не разработаны. Неоднородность депрессий не позволяет ограничиться просто введением антидепрессантов в «комплексную терапию» депрессий при РЗ. Это связано с тем, что характер депрессии определяется структурой личности. РЗ не является фактором, определяющим характер депрессии, а лишь заставляет максимально дифференцированно проводить терапевтические мероприятия. Учитывая наличие общих патогенетических механизмов, проведение неадекватной антидепрессивной терапии сопряжено с повышенным риском обострения РЗ. В то же время можно предположить, что селективно и количественно (суточная доза) адекватная антидепрессивная терапия будет реально способствовать противовоспалительному эффекту. Особый интерес в этом отношении представляет изучение дифференцированного действия антидепрессантов различных фармакологических групп: с преимущественно серотонинергическим, норадренергическим или двойным действием.

Таким образом, проблема своевременного выявления и лечения депрессивных расстройств в ревматологической практике является актуальной с клинических позиций и важной с точки зрения медицинских, социальных и экономических последствий и требует междисциплинарного подхода к ведению больных РЗ с участием ревматологов, психиатров, неврологов и медицинских психологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. Int J Clin Rheumtol 2011;6:617–23.
2. Thombs B.D., Taillefer S., Hudson M., Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: a systematic review of the evidence. Arthr Rheum (Arthr Care Res) 2007;57:1089–97.
3. Kozora E., Ellison M.C., West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. Arthr Rheum 2006;55:628–35.

4. Valtysdottir S.T., Gudbjornsson B., Lindqvist U. et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2000;27:165–9.
5. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G. et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:1459–66.
6. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С., Серавина О.Ф. и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике. Психиатр психофармакотер 2009;11:17–22.
7. Zautra A.J., Parrish B.P., van Paymbroeck C.M. et al. Depression history, stress and pain in rheumatoid arthritis patients. J Behav Med 2007;30:187–97.
8. Bale T.L. Stress sensitivity and the development of affective disorders. Horm Behav 2006;50:529–33.
9. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2011;3:29–36.
10. Cohen P., Pine D.S., Must A. et al. Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. Am J Epidemiol 1998;147:232–9.
11. Dube S.R., Fairweather D.L., Pearson W.S. et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. Psychosom Med 2009;71:243–50.
12. Wegman H.L., Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. Psychosom Med 2009;71:805–12.
13. Дрождина Е.Н., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. Соц клин психиатр 2012;1:44–50.
14. Smith R.S. The macrophage theory of depression. Med Hypotheses 1991;35:208–306.
15. Blackburn-Munro G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. Curr Pain Headache Rep 2004;8:116–24.
16. Haroon E., Raison Ch.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharm Rev 2012;37:137–62.
17. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Bio Psychiatry 2010;67:446–57.
18. Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. Science 2010;330:1621.
19. Strain J.J., Blumenfield M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st century. Psychosomatic 2008;49:93–6.
20. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Krocnke K. Depression and pain comorbidity. Arch Intern Med 2003;163:2433–45.
21. Blackburn-Munro G., Blackburn-Munro R.E. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? J Neuroendocrin 2001;13:1009–23.
22. Lee Y.C., Chibnik L.B., Lu B. et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthr Res Ther 2009;11:R160.
23. Ramsey-Goldman R., Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Amer Acad Phys Med Rehabil 2010;2:384–92.
24. Campbell R.C.J., Batley M., Hammond A. et al. The impact of disease activity, pain, disability and treatments on fatigue in established rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2012;31:717–22.
25. Repping-Wuts H., van Riel P., van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. Rheumatology 2009;48:207–9.
26. Novaes G.S., Perez M.O., Belardo M.B.B. et al. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively. Rev Bras Reumatol 2011;51: 447–55.
27. Stebbings S., Herbison P., Doyle T.C.H. et al. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. Rheumatology 2010;49: 361–7.
28. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. Rheumatology 2011;50:1009–18.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
30. Hoving J.L., Bartelds G.M., Sluiter J.K. et al. Perceived work ability, quality of life and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. Scand J Rheumatol 2009;38:246–50.
31. Feldman S.R., Gottlieb A.B., Bala M. et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. Br J Dermatol 2008;159:704–10.
32. Uguz F., Akman C., Kucuksarac S., Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. Psychiatry Clin Neurosci 2009;63:50–5.
33. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S. et al. Infliximab, a TNF-α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. Rheumatol Int 2012;32:323–30.
34. Moreland L.W., Genovese M.C., Sato R., Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. Arthr Rheum (Arthr Care Res) 2006;55:287–93.
35. Wolf F., Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24831 patients. J Rheumatol 2004;31:2115–20.
36. Chauffier K., Salliot C., Berenbaum F., Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:60–8.
37. Van Hoogmoed D., Fransen J., Bleijenberg G., van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010;49:1294–302.
38. Hider S.L., Tanveer W., Brownfield A. et al. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. Rheumatology 2009;48:1152–4.
39. Griffin W.S.T. Perispinal etanercept: Potential as an Alzheimer therapeutic. J Neuroinflamm 2008;5:3.
40. Tobinick E.L., Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. J Neuroinflamm 2008;5:2.
41. Castanon N., Leonard B.E., Neveu P.J., Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. Brain Behav Immun 2002;16:569–74.
42. Janssen D.G.A., Caniato R.N., Verster J.C., Baune B.T. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. Hum Psychopharm Clin Exp 2010;25:201–15.
43. Fitzgerald P., O'Brien S.M., Scully P. et al. Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. Psychol Med 2006;36:37–43.
44. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. Hum Psychopharm Clin Exp 2009;24:165–75.
45. Sleath B., Chewning B., de Vellis B.M. et al. Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. Arthr Rheum 2008;59:186–91.
46. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:1013–9.
47. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Arch Intern Med 2000;160:2101–7.
48. Treharne G.J., Lyons A.C., Kitas G.D. Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk. Br Med J 2000;32:1290.

Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ)

Е.Ю. Панасюк, В.Н. Амирджанова, А.С. Авдеева, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов и представители исследовательских центров*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

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

Contact: Anastasia Sergeyevna Avdeyeva **9056249400@mail.ru**

Поступила 12.03.13

Цель – оценить изменение качества жизни пациентов с ревматоидным артритом (РА) при добавлении к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) тоцилизумаба (ТЦЗ), а также изучить эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА с неадекватным ответом на предшествующее лечение БПВП.

Материал и методы. Обследован 201 больной РА. Все пациенты получили по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии БПВП и глюкокортикоидами. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, ACR, а также индексы активности SDAI и CDAI. Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR.

Результаты и обсуждение. До начала терапии ТЦЗ значения (медиана [25-й; 75-й перцентили]) индексов DAS28 – 6,8 [6,1; 7,4], SDAI – 41,8 [34,6; 53,7] и CDAI – 39,2 [31,4; 49,5] соответствовали высокой активности РА. К 4-й неделе терапии ТЦЗ отмечено снижение уровней DAS28 – 4,6 [3,8; 5,4], SDAI – 24,6 [17,8; 33,4] и CDAI – 23,6 [17,5; 32,0], сохранявшееся до 24-й недели ($p<0,01$).

К 24-й неделе терапии ТЦЗ у 133 (70,4%) больных наблюдался хороший эффект по критериям EULAR, у 54 (28,6%) пациентов – удовлетворительный; эффект отсутствовал у 2 (1,1%) больных. Эффект по ACR20/50/70 регистрировался соответственно у 89,1/70,6/44,3% больных. Ремиссия по критериям EULAR была достигнута у 51,3% больных, по индексу SDAI – у 21,4%. Наблюдалось улучшение функционального состояния, а также качества жизни по опросникам EQ-5D и SF-36. Нормализация уровня С-реактивного белка и СОЭ регистрировалась через 4 нед после первой инфузии препарата и сохранялась до 24-й недели лечения.

Заключение. Таким образом, анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к стандартной терапии БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, качество жизни, DAS28, SDAI, ремиссия заболевания.

EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (ACCORDING TO THE DATA OF THE LORNET MULTICENTER TRIAL)

E.Yu. Panasyuk, V.N. Amirdzhanova, A.S. Avdeyeva, E.L. Luchikhina, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov and representatives of research centers*

Objective: to estimate quality of life changes in patients with rheumatoid arthritis (RA) while adding tocilizumab (TCZ) to therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and to study the efficiency and safety of the therapy in RA patients with an inadequate response to previous DMARD treatment.

Subjects and methods. 201 patients with RA were examined. All the patients received six intravenous infusions of TCZ 8 mg/kg at a 4-week interval during stable therapy with DMARDs and glucocorticoids. The EULAR/ACR classification criteria and SDAI and CDAI were used to evaluate the efficiency of TCZ therapy. Remission was assessed by the EULAR criteria.

Results and discussion. Prior to TCZ therapy, median [25th to 75th percentiles] DAS28 6.8 [6.1 to 7.4], SDAI 41.8 [34.6 to 53.7], and CDAI 39.2 [31.4 to 49.5] corresponded to high RA activity. At week 4 of TCZ therapy, there was a reduction in DAS28 (4.6 [3.8 to 5.4]), SDAI (24.6 [17.8 to 33.4]), and CDAI (23.6 [17.5 to 32.0]), which was retained until 24 weeks ($p < 0.01$).

At week 24 of TCZ therapy, good and fair effects according to the EULAR criteria were observed in 133 (70.4%) and 54 (28.6%) patients, respectively; no effect was seen in 2 (1.1%) patients. The ACR20/50/70 effect was recorded in 89.1, 70.6, and 44.3% of the patients, respectively. EULAR and SDAI remissions were achieved in 51.3 and 21.4%, respectively. There were improvements in functional status and quality of life according to the EQ-5D and SF-36 questionnaires. C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate normalized 4 weeks after the first infusion of the drug and remained until week 24 of treatment.

Conclusion. Thus, an analysis of the data of the Russian trial convincingly suggests that TCZ is effective and well tolerated in severe RA resistant to standard therapy with DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, quality of life, DAS28, SDAI, remission.

*Е.А. Шикина, ГУ «Главный клинический госпиталь МВД России», Москва; Т.В. Плаксина, ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; А.А. Дмитриева, ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону; Л.А. Трегубова, ГЛПУ «Кировская областная клиническая больница», Киров; А.В. Гордеев, ФГУ «Центральная клиническая больница с Поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации», Москва; Т.И. Злобина, МУЗ «Клиническая больница № 1», Иркутск; Р.Г. Камалова, ГУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; Л.В. Меньшикова, ГУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», Иркутск; О.Б. Несмеянова, ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; Т.А. Раскина, ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Кемерово; Р.С. Сайковский, ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА Рос-

сии», Москва; С.Г. Булдаков, ГУЗ «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской республики», Ижевск; И.Б. Виноградова, ГУ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; О.Н. Иванова, ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; А.Б. Павлова, РГЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск; О.Ф. Рябицева, ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; Г.Р. Фадиенко, ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница», Тюмень; Н.И. Коршунов, ГУЗ «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль; И.М. Марусенко, ГУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск; А.Ф. Давыдова, ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар; Т.А. Попова, МУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; Л.А. Князева, ГМУ «Курская областная клиническая больница», Курск; Т.М. Черных, ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; И.П. Малинина, ГУЗ «Калининградская областная больница», Калининград; А.В. Елонаков, ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского», Москва; А.А. Василенко, ГУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород

*E.A. Shikina, Main Clinical Hospital, Ministry of the Interior of Russia, Moscow; T.V. Plaksina, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; A.A. Dmitriyeva, Rostov State Medical University, Russian Agency for Health Care, Rostov-on-Don; L.A. Tregubova, Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov; A.V. Gordeyev, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow; T.I. Zlobina, Clinical Hospital One, Irkutsk; R.G. Kamalova, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; L.V. Menshikova, Irkutsk Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Irkutsk; O.B. Nesmeyanova, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; T.A. Raskina, Kemerovo State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development, Kemerovo; R.S. Saikovsky, Clinical Hospital Eighty-Three, Federal Biomedical Agency, Moscow; S.G. Buldakov, Republican Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; I.B. Vinogradova, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; O.N. Ivanova, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; A.B. Pavlova, Karachaevo-Cherkessia Republican Clinical Hospital, Cherkessk; O.F. Ryabitseva, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg; G.R. Fadiyenko, Tyumen Regional Clinical Hospital, Tyumen; N.I. Korshunov, Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; I.M. Marusenko, V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; A.F. Davydova, Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar; T.A. Popova, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; L.A. Knyazeva, Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; T.M. Chernykh, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; I.P. Malinina, Kaliningrad Regional Hospital, Kaliningrad; A.V. Elonakov, M.V. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; A.A. Vasilenko Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod

В последние годы подходы к терапии ревматоидного артрита (РА) существенно изменились. С введением в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), появилась реальная возможность активно воздействовать на темпы прогрессирования заболевания, уменьшить вероятность развития серьезных осложнений и значительно улучшить качество жизни (КЖ) больных. КЖ характеризуется, прежде всего, изменением физического, эмоционального и социального благополучия больного под влиянием заболевания и лечения [1]. Улучшение КЖ является основной целью терапии больных РА. С другой стороны, показатели КЖ позволяют оценить эффективность проводимой терапии. В связи с этим актуальным является исследование изменения КЖ пациентов с РА при добавлении к традиционной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) тоцилизумаба (ТЦЗ; Tocilizumab, Актемара, «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд», Швейцария), который представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG_1) к рецепторам (Р) интерлейкина 6 (ИЛ6) и является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ6-зависимые воспалительные реакции, разрешенным к применению при РА.

ИЛ6 – плейотропный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе РА [2–5]. Он стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (SAA) и др. [6]; вызывает активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава [7, 8]; увеличивает секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ (ММП) [9]; индуцирует пролиферацию синовиоцитов [10], активацию остеокластов [11, 12] и экспрессию васкуло-эндотелиального фактора роста [13]; приводит к аутоиммунным нарушениям, усиливая дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор – РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ) и иммуноглобулины [14], образование Th17-клеток [15]. Все это способствует развитию воспалительного иммунного ответа, формированию паннуса, деструкции костной и хрящевой ткани при РА. Повышение уровней ИЛ6 и растворимых (р) ИЛ6Р в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА коррелирует с активностью синовита, наличием системных проявлений, тяжестью деструктивного поражения суставов, титрами РФ, повышением уровня ММП3 [16–22].

Эффективность и безопасность ТЦЗ в виде монотерапии или в комбинации с БПВП продемонстрирована в серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) [23–28], а также в процессе их метаанализа [29].

Цель настоящего исследования – оценить изменение КЖ пациентов с РА при добавлении к терапии БПВП ТЦЗ, а также изучить эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА с неадекватным ответом на предшествующее лечение БПВП.

Материал и методы

Исследование ЛОРНЕТ (**Л**окальное **О**ткрытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью **Р**евматоидного артрита и **НЕ**адекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты при добавлении к терапии **Т**оцилизумаба) представляло собой открытое не сравнительное многоцентровое исследование IV фазы у больных РА умеренной и высокой степени активности с неадекватным ответом на предшествующую терапию БПВП; проводилось на территории Российской Федерации с 2009 по 2011 г. в 27 центрах.

В исследование был включен 201 больной с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматолов (ACR) 1987 г., 194 (96,5%) пациента завершили исследование в соответствии с протоколом, 7 (3,5%) больных досрочно выбыли (рис. 1): в связи с нежелательными явлениями (1,5%) и по иным причинам (2%).

Общая клинико-иммунологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и АЦБ, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала лечения ТЦЗ получали различные БПВП и глюкокортикоиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта. Частота обнаружения IgM РФ составляла 78,5%, АЦБ – 84,0%, при этом преобладали больные РА с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

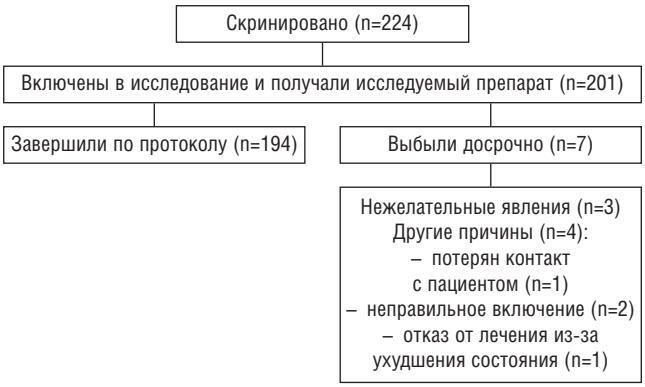


Рис. 1. План исследования

Всем больным проводилось по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. ТЦЗ был назначен всем пациентам в качестве первого ГИБП. Больные проходили стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее определение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ, уровень СРБ, биохимическое и иммунологическое исследования крови, маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ, проведение пробы Манту. Функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ, КЖ –с помощью опросников EQ-5D и SF-36.

Таблица 1 Характеристика больных РА до назначения ТЦЗ (n=201)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n	27/174
Возраст, годы*	51 [40; 57]
Длительность заболевания, мес*	68 [31; 121]
Стадия РА, n (%):	
I	6 (3)
II	76 (37,6)
III	96 (48)
IV	23 (11,4)
Функциональная недостаточность, n (%)	
I	20 (10)
II	169 (84)
III	12 (6)
DAS28, баллы*	6,6 [6,02; 7,3]
HAQ, баллы*	2,0 [1,5; 2,38]
Предшествующая терапия БПВП, n (%)	201 (100)
Прием ГК, %	46,3
Прием НПВП, %	89,1
ЧБС (из 28)*	15 [11; 21]
ЧПС (из 28)*	11 [8; 16]
СОЭ, мм/ч*	45 [34; 70]
СРБ, мг/мл*	24,9 [12,7; 47,1]
Уровень IgM РФ, МЕ/мл (n=144)*	128 [17,1; 362,7]
– позитивных, n (%)	113 (78,5)
– негативных, n (%)	31 (21,5)
Уровень АЦБ, Ед/мл (n=144)*	239,3 [70,9; 454,5]
– позитивных, n (%)	121 (84)
– негативных, n (%)	23 (16)

Примечание. * – данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей].

Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед после первой инфузии ТЦЗ. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR) [30] и ACR [31]. Клиническую эффективность терапии определяли также с помощью индексов активности CDAI и SDAI [32, 33].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ⩽30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ⩽5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦБ в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом (верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл). Исследуемые сыворотки хранили при –70 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного комплекса SPSS/PASW Statistics (версия 18; SPSS Inc., Чикаго, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех групп и более – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

До начала терапии ТЦЗ индексы DAS28 – 6,8 [6,1; 7,4], SDAI – 41,8 [34,6; 53,7] и CDAI – 39,2 [31,4; 49,5] соответствовали высокой активности РА. DAS28 достоверно снижался на 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделях терапии ТЦЗ (табл. 2), и к 24-й неделе лечения его значение соответствовало ремиссии заболевания – 2,59 [1,7; 3,3]. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделях применения ТЦЗ (см. табл. 2). К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс SDAI составлял 7,3 [3,6; 11,9], CDAI – 7,0 [3,4; 11,1], что в обоих случаях соответствовало низкой активности РА. В целом по группе через 24 нед после назначения ТЦЗ индекс DAS28 снизился на 61,9%, SDAI – на 82,5% и CDAI – на 82% от исходного уровня.

Таблица 2 Динамика индексов активности (в баллах) на фоне терапии ТЦЗ (n=201)

Неделя	DAS28	SDAI	CDAI
0	6,7 [6,1; 7,4]	41,8 [34,6; 53,7]	39,2 [31,4; 49,5]
4-я	4,6 [3,8; 5,4]	24,6 [17,8; 33,4]	23,6 [17,5; 32,0]
8-я	3,8 [2,9; 4,7]	16,3 [11,0; 24,7]	15,8 [10,1; 24,2]
12-я	3,3 [2,6; 4,0)	12,5 [7,8; 20,6]	11,9 [7,8; 19,6]
16-я	2,9 [2,1; 3,7]	9,9 [6,0; 14,5]	9,8 [5,6; 14,2]
20-я	2,7 [1,9; 3,5]	8,1 [4,6; 13,2]	8,0 [4,3; 12,8]
24-я	2,59 [1,7; 3,3]	7,3 [3,6; 11,9]	7,0 [3,4; 11,1]

Примечание. $p<0,05$ во всех случаях.

К 24-й неделе терапии ТЦЗ хороший ответ по критериям EULAR отмечался у 133 (70,4%) больных, удовлетворительный – у 54 (28,6%), эффект отсутствовал у 2 (1,1%) пациентов. Также эффективность терапии оценивали по критериям ACR к 24-й неделе применения препарата. Эффект ACR20/50/70 регистрировался соответственно у 89,1/70,6/44,3% больных.

Клиническая эффективность терапии ТЦЗ также подтверждается высокой частотой развития ремиссии заболевания к 24-й неделе лечения. Ремиссия по критериям EULAR была достигнута у 51,3% больных, а низкая активность заболевания регистрировалась у 19,4% пациентов. При оценке эффективности лечения с использованием индекса SDAI частота ремиссии была несколько ниже – 21,4%, а низкая активность была достигнута у 50,3% больных.

Лечение ТЦЗ приводило к достоверному уменьшению ЧБС и ЧПС (из 28 оцениваемых). До первой инфузии препарата ЧБС составляло 16 [11; 21,5], ЧПС – 11 [8; 16], на 24-й неделе терапии ТЦЗ – 2 [0; 4] и 0 [0; 2] соответственно ($p<0,05$). Также регистрировалось достоверное уменьшение боли по ВАШ с 66 [52; 76] мм до начала терапии до 18 [9; 30] мм к 24-й неделе лечения ($p<0,05$).

Применение ТЦЗ сопровождается достоверным улучшением функционального состояния больных РА. До начала лечения значение индекса HAQ составляло 2,0 [1,5; 2,4], что соответствует умеренному нарушению жизнедеятельности. К 24-й неделе лечения его значение составило 0,75 [0,25; 1,25], среднее значение индекса HAQ снизилось на 1,11±0,66, что можно расценить как «выраженное клиническое улучшение».

До начала терапии индекс КЖ EQ-5D составлял 0,29 [–0,02; 0,52], к 24-й неделе терапии – 0,69 [0,52; 0,8], среднее значение индекса за период лечения увеличилось на 0,41±0,33, что можно расценить как «выраженный эффект». Минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D было достигнуто к концу лечения у 73,1% больных. Оценка пациентом состояния здоровья по ВАШ («термометр здоровья») улучшилась на 37,30±25,75 мм, что было статистически и клинически значимо. При расчете QALY (quality adjusted life years) прирост КЖ составил 0,21 к концу первого года от начала лечения и 0,26 к концу второго года от начала лечения и каждого последующего года.

В результате 24-недельного лечения ТЦЗ отмечалось статистически значимое улучшение по всем шкалам опросника SF-36, а также его компонентов здоровья. Общий балл по шкале «Физическое функционирование» увеличился на 11,03±8,25; по шкале «Ролевое физическое функционирование» на 9,65±10,23; по шкале «Интенсивность боли» – снизился на 12,16±7,58; по шкале «Общее состояние здоровья» увеличился на 8,39±9,19; по шкале «Жизненная активность» – на 13,01±9,72; по шкале «Социальное функционирование» – на 13,60±11,05; по шкале «Ролевое эмоциональное функционирование» – на 10,31±10,68; по шкале «Психологическое здоровье» – на 10,52±10,62. Физический компонент здоровья улучшился на 2,11±2,37 балла; психический компонент здоровья улучшился на 1,24±1,04 балла.

Отличительной особенностью терапии ТЦЗ является скорость достижения клинического эффекта. Ремиссия по DAS28 была достигнута у 3% больных, а низкая активность регистрировалась у 9,6% пациентов уже после первой инфузии препарата (рис. 2). Также к 4-й неделе терапии у 51,8% больных отмечалось снижение индекса HAQ более чем на 20%, а также у 42,9% больных регистрировалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D ($\Delta=0,01$).

Применение ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня острофазовых показателей. Нормализация уровня СРБ и СОЭ регистрировалась уже через 4 нед после первой инфузии препарата и сохранялся в пределах нормы до 24-й недели лечения (рис. 3).

Переносимость терапии в целом была удовлетворительной. Во время лечения ТЦЗ было зарегистрировано 101 нежелательная реакция (НР) у 51 пациента (25,4%), из них 15 (14,9%) серьезных НР и 86 (85,1%) – не серьезных НР. Большинство НР были легкой и средней тяжести

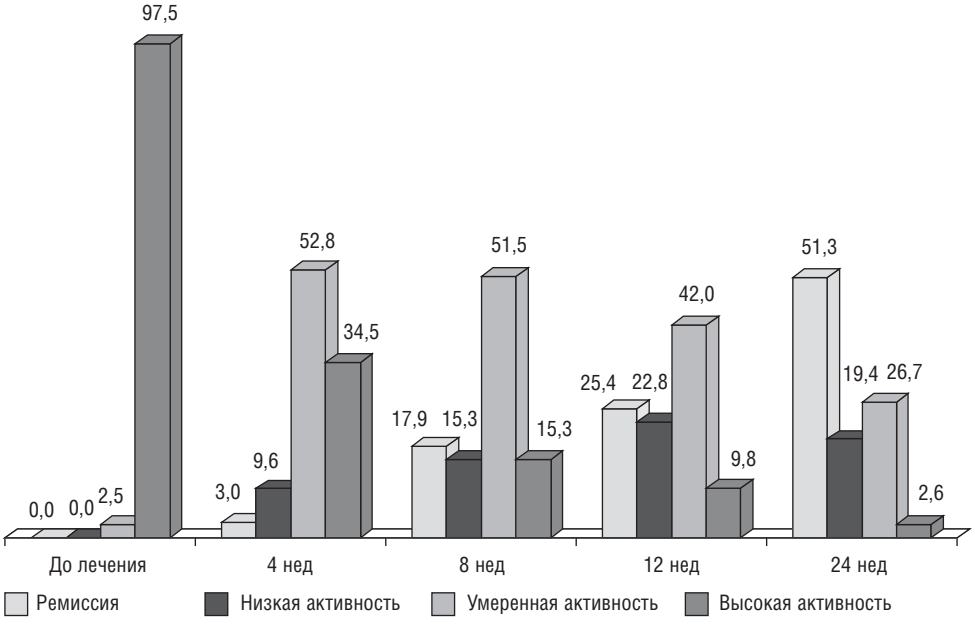


Рис. 2. Активность заболевания по DAS28 на фоне терапии ТЦЗ, %

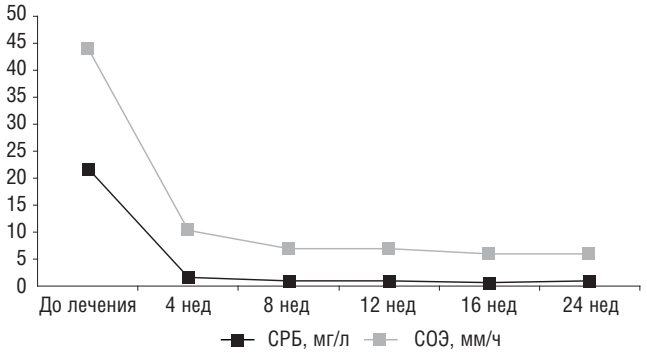


Рис. 3. Динамика уровня острофазовых показателей на фоне терапии ТЦЗ

(45,5 и 51,5% соответственно). Наиболее часто развивались нарушения со стороны системы крови, инфекционные заболевания, отклонения лабораторных показателей. Одно НР потребовало снижения дозы препарата, 17 – временной отмены. Три пациента (1,5%) досрочно выбыли из исследования из-за НР (анафилактический шок, пневмония, повышение уровней трансаминаз). Среди НР, представляющих особый интерес, наиболее частыми были инфекционные заболевания и нарушения функции печени. Из лабораторных отклонений наиболее часто выявлялось превышение уровнями трансаминаз верхней границы нормы (ВГН) в 1–3 раза у 7,5% больных; в 3–5 раз – у 5,0% пациентов; в 5 раз и более – у 2,0% больных, зарегистрирован случай тяжелой нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $<0{,}5 \cdot 10^9$/л). Показатели жизненно важных функций организма (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела) существенно не менялись в течение исследования.

Обсуждение

Таким образом, анализ данных российского исследования убедительно свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости ТЦЗ при тяжелом РА, резистентном к стандартной терапии БПВП. Применение препарата позволяет добиться очень быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания, что подтверждается значительным процентом развития ремиссий к 6-му месяцу лечения.

Результаты многочисленных клинических исследований также подтверждают высокую эффективность терапии ТЦЗ (табл. 3). По данным N.K. Choy [34], уже через 2 нед после инфузии ТЦЗ в дозе 5 мг/кг у 55% пациентов развивается улучшение по ACR20, сохраняющееся в течение 8 нед. N. Nishimoto и соавт. [35] продемонстрировано, что через 3 мес терапии ТЦЗ в дозе 8 мг/кг улучшение по ACR20 отмечается у 78%, а в дозе 4 мг/кг – у 57% больных РА. В исследованиях OPTION [23] и TOWARD [24] частота ремиссии к 24-й неделе терапии ТЦЗ по критериям EULAR (DAS28 <2,6) составляла 27,5–30,2%, в исследовании LITHE [36] – 47%, в то время как в группах плацебо ремиссия развивалась только у 0,8–8% больных. К 24-й неделе терапии ТЦЗ (RADIATE) [25] хороший/умеренный эффект по критериям EULAR наблюдался у 67,7% больных, а у 30,1% пациентов была достигнута ремиссия заболевания (в группе получавших 8 мг/кг). По данным японских авторов (SAMURAI) [26], к 52-й неделе лечения ТЦЗ ремиссия была достигнута у 59% пациентов.

По материалам датского регистра DANBIO [37], в который включено 178 больных РА, получавших ТЦЗ, и 150 – абатацепт, ремиссия по DAS28 в группе ТЦЗ наблюдалась у 39% пациентов к 24-й неделе терапии и у 58% – к 48-й неделе; хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR отмечался у 88 и 84% пациентов соответственно. Анализ данных японского регистра CABUKI, включающего 230 пациентов, из которых 46 получали терапию ТЦЗ, показал, что через 6 мес после начала терапии в группе больных, получавших ТЦЗ в качестве первого ГИБП (n=18), частота ремиссии по DAS28-СОЭ составляла 66,7%, а по DAS28-СРБ – 55,6% [38]. В исследовании TAMARA [27, 40] на 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия и низкая активность болезни (по критериям EULAR) были достигнуты соответственно у 47,6 и 57,0% из 286 больных РА. Также к 24-й неделе терапии отмечалось снижение CDAI на 70,9% (с 34,7 до 11,3); у 33% пациентов к этому моменту отсутствовали болезненные суставы, а у 42% – припухшие.

По нашим данным, ремиссия по критериям EULAR к 24-й неделе терапии ТЦЗ была достигнута у 51,3% больных, а при использовании индекса SDAI – у 21,4% пациентов.

Сходные данные получены в международном исследовании ACT-SURE [28]: через 24 нед после начала терапии ТЦЗ частота ремиссии по индексам DAS28/CDAI/SDAI составляла 57,9/18,6/21,3%; хороший/умеренный эффект по критериям EULAR наблюдался у 83,6% больных.

Применение ТЦЗ сопровождается улучшением функционального состояния больных РА, а также значительным улучшением показателей КЖ, что также продемонстрировано авторами исследований TAMARA [27] и ROSE [39].

Важной особенностью терапии ТЦЗ является очень быстрая и стойкая нормализация лабораторных показателей воспалительной активности заболевания. Результаты крупных клинических исследований: OPTION, TOWARD, AMBITION – показали, что применение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в сочетании с БПВП приводит к нормализации уровня СРБ в сыворотке крови уже ко второй неделе и сохраняется в пределах нормы до 24 нед [23, 24, 41]. В исследовании CHARISMA также продемонстрирована нормализация концентрации СРБ уже после первой инфузии препарата (в дозах 4 и 8 мг/кг), а СОЭ – после третьей (в дозе 8 мг/кг) [42]. Сходные данные были получены авторами исследования RADIATE [43]: снижение уровня СРБ и СОЭ наблюдалось уже ко второй неделе терапии (в группах 4 и 8 мг/кг), нормализация уровня СРБ отмечена на 24-й неделе лечения. По нашим данным, нормализация концентрации СРБ и СОЭ отмечалась уже после первой инфузии препарата и сохранялась в пределах нормы на протяжении всего периода лечения.

Переносимость ТЦЗ была вполне удовлетворительной, необычных НР зарегистрировано не было.

Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, обладающим высокой клинической эффективностью у пациентов с тяжелым РА. Можно полагать, что дальнейшее накопление данных об эффективности и безопасности терапии ТЦЗ позволит разработать новые подходы и схемы терапии данного заболевания.

Таблица 3 Эффективность терапии ТЦЗ при РА (сопоставление литературных и собственных данных)

Авторы, исследование	Лечение	Число больных	Эффективность (по критериям ACR)			Ремиссия (DAS28 <2,6)
			20	50	70	
Развернутый РА (пациенты без предшествующей неэффективности БПВП, включая МТ)						
Jones G. et al. [41], AMBITION	ТЦЗ 8 мг/кг	286	70	44	28	34
	МТ	284	53	34	15	12
Ранний РА (10 мес – 2 года)						
Nishimoto N. et al. [26], SAMURAI	ТЦЗ 8 мг/кг	157	78	64	44	59
	БПВП	145	34	13	6	3
Развернутый РА						
Kremer J. et al. [36], LITHE	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	399	47	29	16	30
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	398	56	36	20	47
	МТ	393	25	10	4	8
Smolen J.S. et al. [23], OPTION	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	213	48	31	12	13
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	205	59	44	228	17
	ПЛ + МТ	204	26	11	2	1
Emery P. et al. [43], RADIATE	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	161	30	17	5	8
	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	170	50	29	12	30
	ПЛ + МТ	158	10	4	1	2
Nishimoto N. et al. [44], SATORI	ТЦЗ	61	80	49	30	43
	МТ	64	25	11	6	2
Genovese M.S. et al. [24], TOWARD	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	803	61	38	21	30
	ПЛ + БПВП	413	25	9	3	3
Yazici I. et al. [39], ROSE	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	412	45	30	16	38
	ПЛ + БПВП	207	25	11	2	2
Burmester G. et al. [27], TAMARA	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	286	65	50,7	33,9	41,4 (ингибитор ФНОα) 53,4 (БПВП)
Bykerk V. et al. [45], ACT-SURE	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	1442		47,2	26,8	57,9
	ТЦЗ 8 мг/кг	238		43,5	23,8	49,8
Dougados M. et al. [46], ACT-RAY	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	279	71,8	45,1	24,9	40,4
	ТЦЗ 8 мг/кг	277	70,7	40,9	25,7	34,8
Weinblatt E. et al. [47], ACT-STAR	ТЦЗ 4/8 мг/кг + БПВП	202	43,1	22,8	6,9	17,6
	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	221	48,9	22,6	8,1	22,8
	ТЦЗ 8 мг/кг	129	47,3	20,9	5,4	15,7
Российское исследование ЛОРНЕТ	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП	201	89,1	70,6	44,3	51,3

Примечание. МТ – метотрексат, ПЛ – плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни. Науч-практич ревматол 2008;1:36–48.
2. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх 2010;5:64–71.
3. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003;423:356–61.
4. Fonseca J.E., Santos M.J., Canhao H., Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun Rev 2009;8:538–42.
5. Assier E., Boissier M., Dayer J. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. Joint Bone Spine 2010;77:532–6.
6. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448–54.
7. Romano M., Polentarutti N., Fruscella P. et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. Immunity 1997;6;315–25.
8. Lally F., Smith E., Filer A. et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. Arthr Rheum 2005;52:3460–9.
9. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–74.
10. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthr Res 2002;4(Suppl 3):81–90.
11. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. Arthr Res Ther 2007;9:203.
12. Kudo O., Sabokbar A., Pocock A. et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. Bone 2003;32:1–7.
13. Nakahara H., Song J., Sugimoto M. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2003;48:1521–9.
14. Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24.
15. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006;441:235–8.
16. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. Arthr Res 2002;4(Suppl 3):233–42.

17. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. Biochem J 2003;374(Pt 1):1–20.
18. Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. J Leukoc Biol 2006;80:227–36.
19. Jones S.A., Richards P.J., Scheller J., Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. J Interferon Cytokine Res 2005;25:241–53.
20. Houssiau F.A., Devogelaer J.P., van Damme J. et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthr Rheum 1988;31:784–8.
21. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. J Bone Miner Res 1996;11:88–95.
22. Sack U., Kinne R.W., Marx T. et al. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1993;13:45–51.
23. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
24. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthr Rheum 2008;58:2968–80.
25. Emery P., Keystone E., Tony H. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.
26. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162–7.
27. Burmester G., Feis E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). Ann Rheum Dis 2011;70:755–9.
28. Sibilia J., Graninger W., Ostor A. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDS in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 3):466.
29. Patel A., Moreland L. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. Drug Des Devel Ther 2010;4:263–78.
30. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. Arthr Rheum 2003;49:214–24.
31. Felson D., Anderson J., Lange M. et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? Arthr Rheum 1998;41:1564–70.
32. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 2003;42:244–57.
33. Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthr Res Ther 2005;7:796–806.
34. Choy E., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit after blocking interleukin-6 activity in rheumatoid arthritis with an anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody. Arthr Rheum 2002;46:3143–50.
35. Nishimoto N., Yoshizaka K., Miaysaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:1761–9.
36. Kremer J., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthr Rheum 2011;63:609–21.
37. Leffers H., Ostergaard M., Glintborg B. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care – efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from the nationwide Danish DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 3):463.
38. Yoshida K., Kishimoto M., Tokuda Y. Tocilizumab vs TNF inhibitors: difference in the quality of remission. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 3):470.
39. Yazici Y., Curtis J., Ince A. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. Ann Rheum Dis 2012;71:198–205.
40. Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. Ann Rheum Dis 2011;70:1986–90.
41. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010;69:88–96.
42. Maini P., Taylor P., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthr Rheum 2006;54:2817–29.
43. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves arthritis refractory to anti-TNF biologics: results treatment outcomes in patients with rheumatoid from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.
44. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009;19:12–9.
45. Bykerk V., Ostor A., Alvaro-Gracia J. et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or the TNF inhibitor therapy: a large open-label study close to clinical precice. Ann Rheum Dis 2012;71:1950–4.
46. Dougados M., Kissel K., Sheeran T. et al. Adding tocilizumab or switching to tociluzumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symtomatic and structural results od a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Ann Rheum Dis 2013;72:43–50.
47. Weinblatt E., Kremer J.M., Cush J.J. et al. Tocilizumab monotherapy and tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drugs in a US rheumatoid arthritis population with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthr Rheum 2011;63(Suppl):162.

Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита

А.А. Новиков[1], Е.Н. Александрова[1], А.Н. Герасимов[2], М.В. Черкасова[1], Д.Е. Каратеев[1], Е.Л. Лучихина[1], Е.Л. Насонов[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва
[2]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Контакты: Александр Александрович Новиков **irramnlab@rambler.ru**

Contact: Aleksandr Aleksandrovich Novikov **irramnlab@rambler.ru**

Поступила 28.02.13

Цель – разработать многопараметричесий диагностический индекс (МДИ) для лабораторной диагностики раннего ревматоидного артрита (РА).
Материал и методы. Обследовано 102 пациента с ранним РА: 79 женщин и 23 мужчины; возраст (МЕ [25-й; 75-й перцентили]) 51 [41; 62] год, длительность 4 [2,5; 6,0] мес, DAS28 5,4 [4,1; 5,9]. Группу сравнения (n=616) составили: 27 пациентов с системной красной волчанкой, 15 – с синдромом Шегрена, 25 – с анкилозирующим спондилоартритом, 33 – с остеоартритом, 20 – с OVERLAP-синдромом; 9 – с подагрическим, 22 – с псориатическим и 168 – с недифференцированным артритами, а также 297 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Концентрации 36 биомаркеров измеряли с использованием иммунонефелометрического метода, иммуноферментного анализа и технологии «xMAP». Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа).
Результаты. Выделены наиболее «сильные» факторы прогнозирования наличия раннего РА, а именно: концентрации интерлейкина 6, С-реактивного белка, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ (ИФНγ), ИФНγ-индуцибельный белок, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – и создан кандидатный МДИ для раннего РА (МИРРА). После тщательной валидации МИРРА может рассматриваться как высокоточный серологический тест для ранней диагностики РА.
Заключение. Создание МДИ с более высокой диагностической точностью, по сравнению с рутинно используемыми биомаркерми, крайне важно для ранней диагностики РА, позволяющей начать активную противоревматическую терапию, способную эффективно затормозить прогрессирующее поражение суставов.
Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, биомаркеры, многопараметрический диагностический индекс.

MULTIPARAMETER ANALYSIS OF BIOMARKERS IN THE LABORATORY DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

A.A. Novikov[1], E.N. Aleksandrova[1], A.N. Gerasimov[2], M.V. Cherkasova[1], D.E. Karateev[1], E.L. Luchikhina[1], E.L. Nasonov[1]

Objective: to develop a multiparameter diagnostic index (MDI) for the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA).
Subjects and methods. 102 patients with early RA (79 women and 23 men; median age 51 years [41 to 62, 25th to 75th percentile]; disease duration 4 months [2.5 to 6.0]; DAS28 5.4 [4.1 to 5.9]) were examined. A comparison group consisted of 616 patients including 27 with systemic lupus erythematosus, 15 with Sjögren's syndrome, 25 with ankylosing spondyloarthritis; 33 with osteoarthritis, 20 with overlap syndrome, 9, 22, and 168 patients with gouty, psoriatic, and undifferentiated arthritis, respectively; as well as 297 healthy donors matched with the examinees for gender and age. The concentrations of 36 biomarkers were measured by an immunonephelometric method, enzyme immunoassay, and xMAP technology. The values of one variable from others were predicted using a multiple linear regression method (multivariate analysis).
Results. The strongest predictors of early RA, such as the concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interferon-γ (IFN-γ), IFN-γ-inducible protein, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, were identified and a candidate for MDI was developed for early RA (MIRRA). After thorough validation, MIRRA may be regarded as a precision serological assay for the early diagnosis of RA.
Conclusion. The development of MDI having a higher diagnostic precision than routinely used biomarkers is imperative for early RA diagnosis that allows one to initiate active antirheumatic therapy that is able to effectively delay progressive joint injury.
Key words: early rheumatoid arthritis, biomarkers, multiparameter diagnostic index.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит сложное, плохо изученное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и, нередко, физиологические стимулы [1]. Это определяет чрезвычайное разнообразие клинических, патологических и иммунологических проявлений, сочетание которых делает РА более похожим на клинико-иммунологический синдром. Имеются данные о том, что «субклинически» текущий иммунопатологический процесс развивается задолго до появления клинически очевидных признаков артрита. При этом промежуток времени, в течение которого даже самая активная противовоспалительная терапия может эффективно затормозить прогрессиро-

вание поражения суставов, крайне короткий и составляет всего несколько месяцев от начала болезни [2–4]. Все это свидетельствует о том, что РА является ярким примером заболеваний, при которых отдаленный прогноз во многом зависит от того, насколько рано удается поставить диагноз и начать активную терапию. Однако диагностика РА в его дебюте является крайне трудной задачей. Клинические симптомы раннего РА часто не специфичны и могут наблюдаться при широком круге как ревматических, так и неревматических заболеваний [5, 6]. Более того, существующие классификационные критерии РА, принятые в 1987 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) и в 2010 г. ACR и Европейской антиревматической лигой (EULAR), обладают недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью при диагностике раннего РА [6–8].

В связи с этим поиск новых биомаркеров РА, обладающих высокой диагностической точностью, – важная задача современной ревматологии [9, 10]. В сыворотке крови больных РА выявляют широкий спектр аутоантител, включающий ревматоидные факторы (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ): антикератиновые антитела, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), – обладающие различной диагностической точностью [11–14]. На сегодняшний день основными входящими в диагностические критерии лабораторными маркерами РА являются IgM РФ и АЦЦП [15, 16]. Другим важным аспектом лабораторной диагностики РА является исследование диагностического значения маркеров воспаления, среди которых наиболее часто используются СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) [17]. При РА происходит повышение содержания в сыворотке крови и другого провоспалительного маркера – кальпротектина (КП), представляющего собой гетерокомплекс белков S100A8/S100A9 [18]. При протеомном анализе сывороточных белков у больных с ранним РА обнаружена тесная взаимосвязь между высокой концентрацией провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов (ИЛ) 1β, 6, 15 – и продукцией АЦБ [19]. Цитокины этого функционального класса способствуют развитию локальных провоспалительных эффектов, вызывая активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ (ММП); индуцируют костную деструкцию и образование паннуса; приводят к аутоиммунным нарушениям, участвуют в развитии системных проявлений РА [20]. Цитокины, обладающие выраженными противовоспалительными свойствами, наоборот, способны замедлять суставную деструкцию. Существуют данные об участии не только Th1-, но и Th2-цитокинов в развитии раннего РА. Эти факты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения баланса между Th1- и Th2-типами иммунного ответа на разных стадиях заболевания [21].

Пока еще не удалось обнаружить лабораторный маркер, который выявлялся бы только при одном конкретном ревматическом заболевании, поэтому с целью повышения диагностической точности в лабораторной практике начинают применяться диагностические индексы, полученные путем многопараметрического анализа (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay – IVDMIA), – многопараметрические диагностические индексы (МДИ) [22–25]. Накопленная к настоящему времени информация об особенностях белкового профиля при РА позволила создать только МДИ для определения индекса активности болезни, основанный на измерении концентраций 12 ключевых белков (молекулы адгезии сосудистого эндотелия первого типа, эпидермального фактора роста, васкулоэндотелиального фактора роста, ИЛ6, рецептора ФНО первого типа, ММП1, ММП3, хрящевого гликопротеина 39, лептина, резистина, сывороточного амилоидного белка А и СРБ), ассоциирующихся с определенными компонентами DAS28 [26]. Целью данной работы стала разработка МДИ для раннего РА (МИРРА).

Материал и методы

Обследовано 102 пациента с ранним РА: 79 женщин и 23 мужчины; возраст (МЕ [25-й; 75-й перцентили]): 51 [41; 62] год, длительность 4 [2,5; 6,0] мес, DAS28 – 5,4 [4,1; 5,9]. Группу сравнения (n=616) составили: 27 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), 15 – с синдромом Шегрена (СШ), 25 – с анкилозирующим спондилоартритом (АС), 33 – с остеоартритом (ОА), 20 – с OVERLAP-синдромом; 9 – с подагрическим (ПА), 22 – с псориатическим (ПсА) и 168 – с недифференцированным (НДА) артритами, а также 297 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Все образцы исследуемого биологического материала хранили при –70 °С. Интервал между процедурой взятия крови и замораживанием образцов сывороток составлял не более 30 мин. Концентрации 36 биомаркеров измеряли с использованием иммунонефелометрического метода (ИНМ), иммуноферментного анализа (ИФА) и технологии «xMAP» (табл. 1).

Оценка диагностической точности определения биомаркеров РА осуществлялась путем расчета операционных характеристик теста: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов (ОППР и ОПОР), оценки площади под ROC-кривой (ППК) [11].

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 5.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях (центр слежения за заболеваемостью и смертностью, США, www.cdc.gov). Обработка результатов включала общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности (с целью исключения погрешностей при расчете достоверности различий средних по группам) использовали аналогичные методы непараметрической статистики, т. е. проводили сравнение не исходных значений переменных, а их рангов [27]. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный

Таблица 1 Концентрации исследуемых биомаркеров и методы их определения

Биомаркеры	Ранний РА		Группа сравнения		Метод	ЕИ	АЧ*	ВГН
	Me [ИР]	n	Me [ИР]	n				
			Аутоантитела					
IgM РФ[1]	39 [5; 137]*	102	0 [0; 17]	616	ИНМ	МЕ/мл	9,5	15,0•
IgA РФ[2]	27 [19; 80]*	21	0,1 [0,1; 0,1]	85	ИФА	ЕД/мл	0,1	20,0•
АЦЦП[3]	36 [0,5; 100]*	102	0,1 [0,1; 0,1]	616	«	«	0,1	5,0•
АМЦВ[2]	68,5 [1; 692]*	102	1,0 [0,2; 14]	616	«	«	0,1	20,0•
			Острая фаза воспаления					
СРБ[1]	9,5 [3; 33]*	102	1 [0,5; 5]	518	ИНМ	мг/л	0,175	5,0•
КП[4]	24 [11; 43]*	32	9 [4,5; 22]	84	ИФА	мкг/мл	<0,4	20,0°
			Костный и хрящевой метаболизм					
sRANKL[5]	0,1 [0,1; 1,3]	32	0,1 [0,1; 0,6]	84	«	пмоль/л	0,08	0,6°
COMP[6]	13 [9; 42]	32	12 [9; 28]	84	«	нг/мл	0,4	28,0°
			Цитокины[7]					
ИЛ1β	4,8 [3,7; 13,4]*	37	4,07 [2,61; 5,0]	30†	xMAP	пг/мл	0,1	7,6°
ИЛ1ra	430,2 [130,1; 942,0]*	37	150,64 [111,19; 253,8]	30†	«	«	0,4	1082,8°
ИЛ2	50,0 [12,0; 296,6]*	37	10,77 [5,53; 13,8]	30†	«	«	2,2	37,5°
ИЛ4	6,0 [2,5; 12,9]*	37	3,31 [0,21; 6,0]	30†	«	«	0,1	8,9°
ИЛ5	5,1 [3,9; 10,2]*	37	2,92 [0,2; 5,2]	30†	«	«	0,1	9,5°
ИЛ6	47,0 [28,1; 240,1]*	37	7,78 [4,5; 13,1]	30†	«	«	0,0	33,47°
ИЛ7	22,6 [8,8; 65,5]*	37	8,15 [0,5; 21,5]	30†	«	«	0,0	76,5°
ИЛ8	14,92 [10,14; 17,62]	37	12,47 [4,76; 9,0]	30†	«	«	0,1	28,15°
ИЛ9	116,3 [53,0; 811,0]*	37	34,17 [26,3; 42,3]	30†	«	«	0,5	186,2°
ИЛ10	43,6 [26,6; 131,0]*	37	13,22 [5,83; 34,5]	30†	«	«	0,1	411,3°
ИЛ12	16,0 [7,3; 97,3]*	37	5,78 [2,24; 9,9]	30†	«	«	0,1	27,6°
ИЛ13	24,8 [17,3; 71,0]*	37	16,69 [9,9; 22,4]	30†	«	«	0,1	63,3°
ИЛ15	20,0 [5,1; 63,1]*	37	6,7 [3,92; 17,4]	30†	«	«	0,1	40,8°
ИЛ17	82,0 [45,0; 121,0]*	37	22,87 [5,23; 90,3]	30†	«	«	0,4	385,7°
Эотаксин	397,3 [99,0; 1544,3]*	37	102,41 [19,39; 585,7]	30†	«	«	1,7	1247,9°
ФРФ2	36,2 [25,7; 69,8]*	37	27,25 [19,32; 44,3]	30†	«	«	4,1	70,1°
Г-КСФ	164,53 [56,89; 838,69]	37	10,86 [2,37; 56,5]	30†	«	«	0,4	31,5°
ГМ-КСФ	164,5 [57,0; 838,9]*	37	39,93 [21,6; 61,3]	30†	«	«	5,4	182,1°
ИФНγ	2434,0 [479,4; 3376,0]*	37	285,35 [112,2; 1038,0]	30†	«	«	0,3	2342,6°
ИБ10	9454,0 [1609,2; 138,0]*	37	717,8 [188,68; 17831,0]	30†	«	«	1,6	4064,0°
МХБ1	84,63 [21,38; 254,75]	37	48,59 [22,26; 6169,5]	30†	«	«	0,2	248,5°
МБВ1α	21,8 [14,0; 32,7]*	37	10,82 [8,84; 18,1]	30†	«	«	0,4	37,2°
МБВ1β	81,92 [43,98; 132,45]	37	66,05 [49,36; 99,5]	30†	«	«	0,1	153,3°
ТФР-ВВ	29912,32 [10329,17; 4571,33]	37	26024,51 [5854,75; 56472,8]	30†	«	«	1,4	93646,9°
RANTES	1802,29 [1802,29; 6169,50]	37	1809,29 [1802,29; 6169,5]	30†	«	«	0,4	6169,5°
ФНОα	82,0 [50,4; 162,4]*	37	39,0 [17,2; 65,0]	30†	«	«	2,9	65,0°
ВЭФР	509,3 [153,3; 518,4]*	37	205,6 [64,0; 313,0]	30†	«	«	0,1	313,0°

Примечание. ЕИ – единицы измерения, АЧ – аналитическая чувствительность, ВГН – верхняя граница нормы; sRANCL – растворимый лиганд остеопротегерина, COMP – олигомерный матриксный белок хряща, ИЛ1ra – антагонист рецептора ИЛ1, ФРФ2 – фактор роста фибробластов, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИФНγ – интерферон γ, ИБ10 – ИФНγ-индуцибельный белок, МХБ1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, МБВ – макрофагальный белок воспаления, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста; * – p<0,05; † – условно здоровые доноры; • – определен изготовителем, ° – рассчитан при исследовании сывороток здоровых доноров. Производители тест-систем: [1] – Siemens (ФРГ), [2] – ORGENTEC Diagnostika (ФРГ), [3] – Axis-Shield (Великобритания), [4] – Buhlmann Laboratories (ФРГ), [5] – Biomedica (Австрия), [6] – BioVendor (ФРГ), [7] – Bio-Rad (США)

анализ проводили по методу Спирмена, кластерный – методом двухходового объединения. Различия считались достоверными при p<0,05.

Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1 ... \eta_n$ осуществляется в виде:

$$\xi_{прогноз} = c + \sum_{k=1}^{n} b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для срав-

Таблица 2 Коэффициенты прогностической модели для диагностики раннего РА

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты β	p
	B	стандартная ошибка		
Константа α	–0,105	0,090		
ИЛ6	–0,002	0,003	–0,125	0,247
СРБ	0,000	0,000	0,342	0,467
ГМ-КСФ	0,002	0,003	0,145	0,003
ИФНγ	0,001	0,003	0,070	0,430
ИБ10	0,005	0,002	0,350	0,736
АЦЦП	0,000	0,000	0,309	0,024

нительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов β_k, определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\xi)}{\sigma(\eta_k)},$$

а также статистическая достоверность (p) их отличия от нуля.

Результаты

Концентрации 27 биомаркеров: IgM РФ, IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, СРБ, КП, ИЛ 1β, ИЛ1ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, ФРФ2, ГМ-КСФ, ИФНγ, ИБ10, МБВ1α, ФНОα, ВЭФР – при раннем РА достоверно превышали таковые в контрольной группе (см. табл. 1). После проведения соответствующего статистического анализа полученных данных стало возможным выделить наиболее «сильные» факторы прогнозирования наличия данного заболевания, а именно: концентрации ИЛ6, СРБ, ГМ-КСФ, ИФНγ, ИБ10 и АЦЦП (табл. 2; см. рисунок) – и создать кандидатный МДИ для раннего РА (МИРРА). Вероятность наличия раннего РА рассчитывается по формуле:

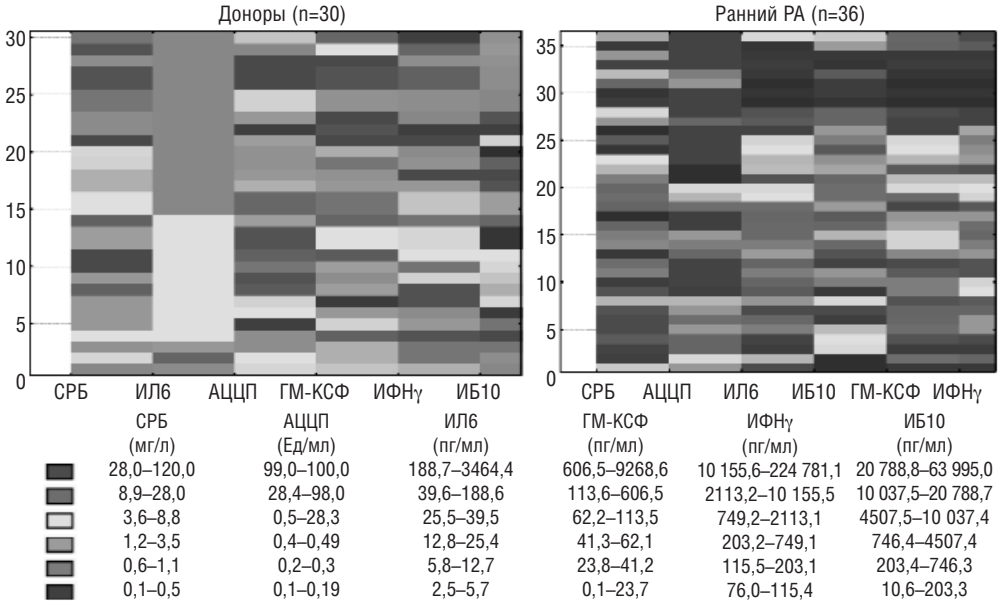
$$-05 - 0{,}002 \cdot [\text{ИЛ6}] + 0{,}001 \cdot [\text{СРБ}] + 0{,}002 \cdot [\text{ГМ-КСФ}] + 0{,}001 \cdot [\text{ИФН}\gamma] + 0{,}05 \cdot [\text{ИБ10}] + 0{,}001 \cdot [\text{АЦЦП}].$$

В качестве ВГН выбрано значение 0,5, при котором данная панель обладает наилучшими диагностическими характеристиками. В целом диагностическая точность МИРРА превышает таковую каждого входящего в него биомаркера (табл. 3).

Обсуждение

Развитие протеомных технологий, с помощью которых можно одномоментно определять множество биомаркеров в одном образце биоматериала, позволило перейти к созданию МДИ, обладающих лучшими параметрами диагностической точности, чем отдельные ранее используемые показатели. Предпосылкой для создания МДИ для лабораторной диагностики раннего РА стало описание особенностей белкового профиля при данном заболевании (табл. 4).

В ходе прогрессирования РА в периферической крови происходит достоверное изменение уровней аутоантител, острофазовых белков и цитокинов, принадлежащих ко всем основным функциональным классам [28–33]. Важно отметить, что изменение концентраций биомаркеров в крови не обязательно напрямую связано с воспалением в синовиальной ткани и в большей степени отражает развитие общего аутоиммунного воспалительного процесса. Появление аутоантител и признаков дисбаланса цитокинового профиля отмечают за 3–6 лет до первой манифестации заболевания [30, 33, 34]. После развития первых симптомов РА наряду с высоким содер-



Концентрации ИЛ6, СРБ, ГМ-КСФ, ИФНγ, ИБ10 и АЦЦП при раннем РА и у здоровых доноров

Таблица 3 Диагностические характеристики входящих в МИРРА биомаркеров при раннем РА

Характеристика	ИЛ6	СРБ	ГМ-КСФ	ИФНγ	ИБ10	АЦЦП	МИРРА
ДЧ, %	64	75	47	50	69	64	97
ДС, %	99	99	99	99	94	94	94
ОППР	64	75	47	50	11,5	11	16,1
ОПОР	0,4	0,2	0,5	0,5	0,3	0,4	0,03
ППК, Me (95% ДИ)	0,9 (0,81–0,99)	0,9 (0,82–0,98)	0,85 (0,76–0,95)	0,98 (0,81–0,98)	0,88 (0,77–0,99)	0,87 (0,77–0,97)	0,98 (0,95–1,01)

жанием аутоантител, провоспалительных и Th1-цитокинов, происходит повышение уровня провоспалительных белков, противовоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов и хемокинов (см. табл. 4) [19, 33, 35, 36]. Так, изменение содержания биомаркеров, использованных при создании МИРРА, способно отражать воспалительную активность РА (СРБ, ИЛ6), гиперпродукцию АЦБ (АЦЦП), развитие иммунного ответа по Th1-типу (ИФНγ), активацию процессов гемопоэза (ГМ-КСФ) и хемотаксиса (ИБ10) [37–41]. При диагностике раннего РА МИРРА обладает высокой ДЧ и ДС (94%), превосходя IgM РФ (59, 79%) по обоим параметрам, а АЦЦП (71, 97%) – по ДЧ [16]. В 2011 г. группа под руководством W.H. Robinson с помощью мультиплексного анализа создала аналогичную диагностическую панель из 6 биомаркеров: гистон 2B/e, виментин, фибриноген A, олигомерный матриксный протеин хряща (COMP), профилагрин, IgA РФ. При диагностике раннего РА данная панель проявляет более высокую ДС (96%), чем IgM РФ, однако не превосходит по таковой АЦЦП и МИРРА [42–45]. Таким образом, после тщательной валидации МИРРА сможет рассматриваться как высокоточный серологический тест для ранней диагностики РА.

По данным литературы, в настоящее время около 200 МДИ находится в фазе разработки, в реальной клинической практике применяется только три, при этом ни один из них не предназначен для диагностики РА [46]. Создание МДИ с более высокой диагностической точностью, по сравнению с рутинно используемыми биомаркерами, крайне важно для ранней диагностики РА, позволяющей начать активную противоревматическую терапию, способную эффективно затормозить прогрессирующее поражение суставов.

Таблица 4 Повышение уровней биомаркеров в доклинический период и при раннем РА

Биомаркеры	Доклинический период (3–6 лет до начала заболевания), данные литературы	Ранний РА (<6 мес)	
		данные литературы	собственные данные
Маркеры воспаления	СРБ [30]	СРБ [17, 29]	СРБ, КП
Аутоантитела	РФ [30, 34], АЦЦП [30, 34]	РФ [16, 33], АЦЦП [16, 33], АМЦВ [35, 36]	РФ, АЦЦП, АМЦВ
Цитокины:			
провоспалительные	ИЛ1α [30, 34], ИЛ1β [30, 33, 34], ИЛ6 [30, 33], ИЛ15 [30], ФНОα [30]	ИЛ1α [19, 33], ИЛ1β [33], ИЛ6 [33], ИЛ12 [19, 33], ИЛ15 [33], ФНОα [19]	ИЛ1, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ФНОα, МБВ1?
противовоспалительные	ИЛ1ra [33, 34]	ИЛ1ra [33], ИЛ13 [19]	ИЛ1ra, ИЛ10, ИЛ13
Th1	ИЛ2 [33], ИЛ12 [30], ИФНγ [33]	ИФНγ [19, 33], ИЛ2 [33], ИЛ12 [19, 33]	ИФНγ, ИЛ2, ИЛ12
Th2	ИЛ4 [33, 34], эотаксин [33]	ИЛ9 [33], эотаксин [19, 33]	ИЛ4, ИЛ9, эотаксин
Th17	ИЛ17 [33]		ИЛ17
Т-регуляторные	ИЛ10 [33, 34]	ИЛ10 [33]	ИЛ10
Колониестимулирующие факторы	ИЛ7 [33], ФРФ2 [30], ГМ-КСФ [30]		ИЛ7, ГКСФ, ГМ-КСФ
Стромальные и ангиогенные факторы		ТФР-ВВ [33], ВЭФР [33]	ФРФ-2, ВЭФР
Хемокины	МХБ1 [33]	ИЛ8 [33], МХБ1 [19], МБВ1β [33], ИБ10 [19, 33]	ИЛ8, ИБ10, МХБ1

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
2. O'Dell J.R. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? Arthr Rheum 2002;46:283–5.
3. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthr Rheum 2002;46:286–90.
4. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Рус мед журн 2002;10:1009–10.
5. Orozco C., Olsen N.G. Identification of patients with early rheumatoid arthritis: challenges and future directions. Clin Devel Immunol 2006;13:295–7.
6. Krabben A., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:238–41.
7. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
8. Van Venrooij W.J., van Beers J.J., Pruijn G.J. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2008;1143:268–85.
9. Miossec P., Verweij C.L., Klareskog L. et al. Biomarkers and personalized medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interac-

tions between academia, industry and regulatory bodies. Ann Rheum Dis 2011;70:1713–8.
10. Gibson D.S., Rooney M.E., Finnegan S. et al. Biomarkers in rheumatology, now and in the future. Rheumatology (Oxford) 2012;51:423–33.
11. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. М., 2012;6–9.
12. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthr Rheum 2000;43:155–63.
13. Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H. et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273–81.
14. Bang H., Luthke K., Gauliard A. et al. Mutated citrullinated vimentin (MCV) as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:144.
15. Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Arthr Rheum 2010;62:2569–81.
16. Taylor P., Gartemann J., Hsieh J. et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. SAGE-Hindawi Access to Research Autoimmune Diseases Volume 2011, Article ID 815038.
17. Dayer E., Dayer J., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:512–20.
18. de Seny D., Fillet M., Ribbens C. et al. Monomeric calgranulins measured by SELDI-TOF mass spectrometry and calprotectin measured by ELISA as biomarkers in arthritis. Clin Chem 2008;54:1066–75.
19. Hueber W., Tomooka B.H., Zhao X. et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. Ann Rheum Dis 2007;66:712–9.
20. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А. и др. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2010;2:71–82.
21. Firestein G.S. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2005;11:39–44.
22. Wener M. Multiplex, megaplex, index, and complex: the present and future of laboratory diagnostics in rheumatology. Arthr Res Ther 2011;13:134.
23. Zhou X., Fragala M.S., McElhaney J. et al. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010;13:541–7.
24. Bossuyt P.M. The thin line between hope and hype in biomarker research. JAMA 2011;305:2229–30.
25. Katz M.H. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. Ann Intern Med 2003;138:644–50.
26. Cavet G., Centola M., Shen Y. et al. Development of a multi-biomarker test for rheumatoid arthritis (RA) disease activity. Ann Rheum Dis 2010;69:148.
27. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2007; 480 с.
28. Alex P., Szodoray P., Knowlton N. et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007;25:584–92.
29. Meyer P., Hodkinson B., Ally M. et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Vol 2010, Article ID 158514.
30. Deane K., O'Donnell C., Hueber W. et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. Arthr Rheum 2010;62:3161–72.
31. Paramalingam S., Thumboo J, Vasoo S. et al. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. Ann Acad Med Singapore 2007;36:96–9.
32. Hitchon C.A., Alex P., Erdile L.B. et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. J Rheumatol 2004;31:2336–46.
33. Kokkonen H., Soderstrom I., Rocklov J. et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62:383–91.
34. Jorgensen K.T., Wiik A., Pedersen M. et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. Ann Rheum Dis 2008;67:860–6.
35. Poulsom H., Charles P. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Rrev Allerg Immun 2008;34:410.
36. Raza K., Mathsson L., Buckley C.D. et al. Antimodified citrullinated vimentin (MCV) antibodies in patients with very early synovitis. Ann Rheum Dis 2010;69:6278.
37. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Chem Lab Med 2007;45:150–7.
38. Dasgupta B., Corkill M., Kirkham B. et al. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992;19:22–5.
39. Hanaoka R., Kasama T., Muramatsu M. et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2003;5:74–81.
40. Mü ller B., Paulukat J., Nold M. et al. Interferon-gamma induces expression of interleukin-18 binding protein in fibroblast-like synoviocytes. Rheumatology (Oxford) 2003;42:442–5.
41. Koch A.E., Kunkel S.L., Harlow L.A. et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1992;90:772–9.
42. Chandra P.E., Sokolove J., Hipp B.G. et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2011;13:102.
43. Rantapä ä-Dahlqvist S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2005;34:83–96.
44. Zeng X., Ai M., Tian X. et al. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:1451–5.
45. Niewold T., Harrison M., Paget S. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. Q J Med 2007;100:193–201.
46. http://www.cap.org/apps/docs/committees/technology/ivdmia.pdf

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА)

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Н.В. Демидова, Г.И. Гринева, Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, А.В. Волков, А.С. Авдеева, Е.В. Лопарева, Ю.А. Олюнин, Г.В. Лукина, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев **dekar@live.ru**

Contact: Dmitri Evgenyevich Karateev **dekar@live.ru**

Поступила 20.03.13

Международные рекомендации «Treat to target» (T2T) – «Лечение до достижения цели» – подчеркивают, что важнейшее значение для успеха терапии ревматоидного артрита (РА) имеет стратегия лечения. Очевидно, что для оценки эффективности такого подхода требуются специальные стратегические исследования с «адаптивным» дизайном, которые существенно отличаются от классических рандомизированных клинических исследований и находятся гораздо ближе к клинической практике. До настоящего времени имеются лишь единичные публикации по практическому применению рекомендаций T2T, существуют проблема выбора критериев эффективности, а также ряд других важных проблем, связанных с внедрением этих рекомендаций. Российское исследование РЕМАРКА призвано ответить на эти вопросы. Дизайн исследования РЕМАРКА представляет собой практическую адаптацию стратегии T2T к лечению больных активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, с помощью метотрексата в подкожной форме и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Предварительный анализ показывает, что терапия по протоколу РЕМАРКА успешна у большинства пациентов. Достигнута высокая частота низкой активности РА и ремиссии при монотерапии подкожной формой метотрексата. Пациенты, нуждающиеся в подключении ГИБП, возможно, изначально являются более резистентными к терапии. Больные ранним РА имеют более высокие шансы на успешное лечение по принципам T2T, чем больные развернутым РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение до достижения цели, исследование РЕМАРКА, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

THE FIRST RUSSIAN STRATEGIC STUDY OF PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (REMARCA)

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, N.V. Demidova, G.I. Grineva, D.S. Novikova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, A.V. Volkov, A.S. Avdeyeva, E.V. Lopareva, Yu.A. Olyunin, G.V. Lukina, T.V. Popkova, E.L. Nasonov

The international recommendations «Treat to target» (T2T) underline the greatest importance of treatment strategy for the success of treating rheumatoid arthritis (RA). Evaluation of the efficiency of this approach obviously requires special strategic studies with an adaptive design, which substantially differ from classical randomized clinical trials and are much closer to clinical practice. To date, there are only single publications on the practical application of the T2T recommendations, there is a problem in the choice of effectiveness criteria and there are a number of other important problems associated with the introduction of these recommendations. The Russian study REMARCA is to answer these questions. Its design focuses on the practical adaptation of the T2T strategy to treat patients with early- and extended-stage active RA who have poor prognostic factors, by using subcutaneous methotrexate and genetically engineered biological agents (GEBA). Preliminary analysis shows that therapy according to the REMARCA protocol is successful in the majority of patients. The high rate of low RA activity and remission has been achieved during subcutaneous methotrexate monotherapy. The patients who need GEBA to be incorporated may be initially more resistant to therapy. The patients with early RA have better chances of successful T2T therapy than those with extended-stage RA.

Key words: rheumatoid arthritis, treat to target, REMARCA study, methotrexate, genetically engineered agents.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1–3]. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению больных РА, которые позволили существенно улучшить результаты лечения и сделали возможным поставить новую цель – достижение клинической ремиссии [4, 5]. С 2003 г. для разработки методов и стандартов ранней диагностики и лечения РА под эгидой Российской академии медицинских наук, Ассоциации ревматологов России и ФГБУ «НИИР» РАМН проводятся исследования по программе РАДИКАЛ («**Р**анний **А**ртрит: **Д**иагностика, **И**сход, **К**ритерии, **А**ктивное **Л**ечение»). Предварительные результаты, полученные в рамках программы [6, 7], свидетельствуют о наличии предпосылок к переходу терапии РА на принципиально новый уровень, таких как снижение риска инвалидности, тяжелых потенциально смертельных осложнений болезни, экономических потерь для общества, по крайней мере, в среднесрочной перспективе.

Таблица 1 Эффективность терапии МТ и ГИБП в рамках стратегии «Лечение до достижения цели»

Авторы (исследование)	Характеристика исследования			Базовая характеристика							Результат – ремиссия, % или n (%)
	длительность, нед	план	«конечная точка»	n	женщины, %	возраст, годы	РФ	АЦЦП	длительность	активность	
Baker M. et al. [54] (CAMERA-II)	4	МТ+ПЗ	Ремиссия	117	60	54±14	55	Н. д.	<12 мес	DAS28: 5,8±1,3	84 (72%)
		МТ+ПЛ		119	61	53±13	61			DAS28: 5,5±1,1	73 (61%)
Montecucco C. et al. [69]	12	МТ+ПЗ	DAS 2,4	110	65	57 [45; 67]	Н. д.	Н. д.	Н. д.	DAS28: <5 [4,2; 5,9]	
		МТ+ПЛ	DAS 2,4	110	63	62 [52; 72]	Н. д.			DAS28: 5,2 [4,4; 5,9]	
Vermeer M. et al. [56] (DREAM)	24	Вначале монотерапия МТ	DAS28 <2,6	534	62	58,6±14,1	60,7	57,6	14 [8,0; 26,0] нед	DAS28: 5,0±1,1	47 (59,6 – монотерапия МТ; 22,6 – МТ+СУЛЬФ; 57 – МТ + ингибиторы ФНО)
Soubrier M. et al. [60] (GUEPARD)	2, 8 и 12	Вначале монотерапия МТ	DAS28 <3,2	32	81	49,3±15,2	77	Н. д.	4,4 [3,3; 5,1] мес	DAS28: 6,15±0,88	25 → 59,4
		МТ+АДА		33	78	46,3±16,3			4.4 [2,5; 5,4] нед	DAS28: 6,3±0,78	63,6 → 39,4
Detert J. et al. [63] (HIT-HARD)	24 и 48	МТ+АДА/МТ	DAS28 <2,6	87	70,1	47,2±12,1	63,2	52,9	<12 мес	DAS28: 6,2±0,8	47,9 → 42,4
		МТ+ПЛ/МТ		85	67,1	52,5±14,3	69,4	52,9		DAS28: 6,3±0,9	29,5 → 36,8
Hostlev-Petersen K. et al. [62] (OPERA)	12	МТ+АДА	DAS28-СРБ <3,2	89	63	56,2 [25.8; 77,7]	70	60	88 [42; 162] дней	DAS28: 5,5 [3,8; 7,8]	76
		МТ+ПЛ		91	69	54,2 [28,3; 76,7]	74	70	83 [42; 150] дня	DAS28: 5,6 [3,8; 7,3]	49
Kavanaugh A. et al. [61] (OPTIMA)	24	МТ+АДА	DAS28 <3,2	515	74	50,7±14.5	87	84	4,0±3,6 мес	DAS28: 6,0±1,1	34
		МТ		517	74	50,4±13,6	89	84	4,5±7,2 мес	DAS28: 6,9±1,1	17
Moreland L.W. et al. [67] (TEAR)	24	ЭТЦ+МТ	DAS28 3,2	244	74	50,7±13,4	88	Н. д.	3,5±6,4 мес	DAS28: 5,8±1,1	56,6
		МТ+СУЛЬФ+ГХ		132	76	48,8±12,7	92		4,1±7,2 мес	DAS28: 5,8±1,1	59,1
		МТ+ЭТЦ		255	69	48,6±13,0	91		2,9±5,6 мес	DAS28: 5,8±1,1	52,9
		МТ+СУЛЬФ+ГХ		124	70	49,3±12,0	87		4,5±7,6 мес	DAS28: 5,8±1,1	56,5
Leirisalo-Repo M. et al. [70] (NEO-RACo)	2 года	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ИНФ	DAS28 <2,6	50	70	47±10	Н. д.	Н. д.	4±2,6 мес	5,5±1,0	82
		МТ+СУЛЬФ+ГК+ПЛ		49	63	46±11			4±3,6 мес	5,6±1,4	82
De Jong P.H. et al. [68] (tREACH)	12	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК*	DAS <1,6	85	60	53±15	60	65	162±97 дней	DAS: 3,28±1,06	44
		МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК**		89	72	54±14	55	54	184±92 дня	3,39±1,07	43
		МТ+ГК**		90	70	54±14	53	58	154±83 дня	3,38±0,97	31
Nam J.L. et al. [51] (IDEA)	78	МТ+ИНФ	DAS <1,6	55	Н. д.	53,7±13,3	Н. д.	Н. д.	<12 мес	DAS28-СРБ: 4,2±1,1	51,9
		МТ+ГК (пульс)		57		53,1±12,8				DAS28-СРБ: 3,6±1,1	35,7
Heimans L. et al. [64] (IMPROVED)	4 мес и 1 год	МТ+ГК (60 мг)	DAS <1,6	610	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	<2 лет		61
Van Vollenhoven R.F. et al. (Swefot)	12 мес	Монотерапия МТ	DAS28 <3,2	494							30!
		МТ+СУЛЬФ+ГХ		130	78	52±13,9	65	Н. д.	6,3±3,5 мес	DAS28: 5,98±0,96	32!
		МТ+ИНФ		128	76	51±13,3	69	Н. д.	6,2±3,5 мес	DAS28: 5,91±0,93	47!

Примечание. СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ПЗ – преднизолон, ГК – глюкокортикоиды, ПЛ – плацебо, Н. д. – нет данных. * – внутримышечно, ** – перорально; ! – хороший эффект по критериям EULAR. Данные представлены в формате M±SD или Me [25-й; 75-й перцентили] (здесь и в табл. 2).

Таблица 2 Эффективность терапии РА согласно протоколу «Лечение до достижения цели» по сравнению с рутинной клинической практикой

Авторы (исследование)	Характеристика исследования			Базовая характеристика							Результат – ремиссия, %
	длительность, нед	группы сравнения	«конечная точка»	n	женщины, %	возраст, годы	РФ	АЦЦП	длительность	активность	
Grigor C. et al. [77] (TICORA)	18	Строгий контроль	DAS <2,4	55	71	51±15	75	Н. д.	16±16 мес	DAS: 4,9±0,9	65
		Обычная практика		55	69	54±11	73		20±16 мес	DAS: 4,6±1,0	16
Verstappen S.M. et al. [78] (CAMERA)	12 и 24	Строгий контроль	Ремиссия	151	69	54±14	66	Н. д.	<12 мес		12 мес – 35; 24 мес –50
		Обычная практика		148	66	53±15	62				12 мес – 14; 24 мес – 37
Goekoop-Ruitermant J.P. et al. [79] (BeST)	12	Строгий контроль	DAS ⩽2,4	234	66	54±13	66	Н. д.	6,0 [3,6; 12] мес	DAS28: 6,1±1,0	31
		Обычная практика		201	42	54±15	42		4,8 [3,6; 7,2] мес	DAS28: 5,7±1,0	18
Schipper L.G. et al. [80] (DREAM)	12	Строгий контроль	DAS28 <2,6	126	62	56±13	63	Н. д.	3,4 [1,8; 6,8] мес	DAS28: 5,0±1,2	55
		Обычная практика		126	61	57±14	74		4,1 [2,1; 8,5] нед	DAS28 : 4,8±1,1	30

Важнейшим фактором, определяющим прогресс в лечении РА, стало внедрение принципа активной ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), среди которых ведущее место занимает метотрексат (МТ) [8–10]. МТ давно применяется для лечения РА и является «золотым стандартом» терапии. В то же время вопросы оптимизации тактики применения этого препарата продолжают активно изучаться [11–15]. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначают перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожной формы. Теоретическим основанием для применения последней является то, что биодоступность перорального МТ вариабельна (20–80%), в то время как биодоступность подкожной формы значительно выше и более стабильна, особенно при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз и их быстрой эскалации [16–20]. Данные клинических исследований убедительно свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности парентерально (в первую очередь, подкожно) вводимого МТ по сравнению с пероральной формой, что позволяет существенно снизить потребность в назначении ГИБП [21–30]. Важнейшим инновационным фактором прогресса фармакотерапии РА стало широкое внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Эффективность комбинированной терапии РА МТ и ГИБП продемонстрирована в серии РПКИ, их метаанализе [31–46] и подтверждена данными российских исследований [47, 48]. Особенно большой интерес представляют материалы недавно проведенных исследований, подтверждающих важнейшее стратегическое значение монотерапии МТ при раннем РА в отношении индукции ремиссии, независимо от последующего назначения того или иного ГИБП [49–70] (табл. 1). В развернутом виде современные рекомендации по ведению пациентов с РА были представлены в 2010 г. в международной программе «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [71, 72]. В программе выдвигаются четыре основных принципа и 10 рекомендаций, включающих достижение клинической ремиссии (или низкой активности) как основной цели терапии, необходимость частого (каждые 1–3 мес) контроля активности болезни с использованием валидированных комплексных показателей, тщательную оценку функции и структурных повреждений, тесное взаимодействие врача и пациента. Рекомендации, сформулированные в концепции «Лечение до достижения цели», позитивно восприняты ревматологическим сообществом. Хотя в настоящее время имеются лишь немногочисленные публикации по практическому применению рекомендаций, их результаты свидетельствуют о существенных преимуществах стратегии перед рутинным ведением пациентов (табл. 2) [73–80]. Следует особо подчеркнуть, что исследования, посвященные оценке стратегии лечения РА, существенно отличаются от стандартных РПКИ противоревматических препаратов. В последние годы вокруг оптимального протокола клинических исследований этих препаратов развернулась серьезная дискуссия. Новые возможности терапии и изменившаяся в целом парадигма лечения таких тяжелых хронических болезней, как РА, привели к изменению требований к планированию протоколов

Таблица 3 Основные варианты дизайна контролируемых клинических испытаний в области ревматологии в зависимости от цели исследования ([81, 82], с изменениями)

Тип исследования	Цель исследования	Особенности дизайна
Исследования эффективности (efficacy trials, explanatory trials)	Демонстрация эффективности метода лечения (преимущественно с целью регистрации)	Классическое двойное слепое, РПКИ с группой на активном препарате и группой сравнения
Прагматические исследования (pragmatic trials)	Сравнение методов лечения для решения вопросов, возникающих в практике (какой метод должен быть терапией выбора, оптимальные дозировки и последовательность применения препаратов и т. д.)	
• Сравнительные исследования (comparative trials)	Сравнение конкретных препаратов Сравнение препаратов, а также доз и режимов лечения	• РКИ с двумя группами на активных препаратах (superiority study, noninferiority study) • РКИ с переключением («кроссовер») • РКИ с несколькими (3 и более) группами
• Стратегические исследования (strategictrials, adaptivetrials)	Изучение возможности достижения (и сохранения) цели лечения	• Исследование с предусмотренной схемой переключения терапии при недостижении результата (например, DAS28 <2,6, или значения какого-либо биомаркера, и т. д.) • РКИ с несколькими группами и последовательным исключением терапии с худшим результатом («drop the loser») • РКИ с принятием решения о продолжении или прекращении лечения в зависимости от раннего ответа на терапию («stoporgo»)

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

соответствующих клинических исследований (табл. 3). Очевидно, что исследования с «прагматическим дизайном» гораздо ближе к клинической практике, чем классические РПКИ, хотя и уступают им в отношении уровня доказательности [81, 82]. Поэтому «стратегические» исследования с «адаптивным дизайном», основанным на принципах «Лечение до достижения цели», имеют огромное практическое значение. Существует проблема выбора критериев эффективности, в первую очередь клинической ремиссии. В частности, недостаточно данных о практическом применении нового ее определения с помощью индекса SDAI вместо традиционного индекса DAS28 [83]. Не определено место индексов, основанных на самооценке («self-reported») больными своего состояния (RAPID3), в стратегии активного контроля [84, 85]. Необходимо оценить перспективы применения инструментальных методов: магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) суставов [86, 87], а также современных иммунологических и иммуногенетических биомаркеров как инструментов мониторинга и прогнозирования эффективности терапии в рамках стратегии «персонифицированной» терапии РА [88, 89]. Требуется определить значение новой стратегии лечения в отношении снижения кардиоваскулярного риска [90], а также остеопоретических переломов у больных РА. Открытым является вопрос об оптимизации глюкокортикоидной и симптоматической (анальгетической) терапии при РА, поскольку имеющиеся данные, касающиеся применения этих препаратов, весьма противоречивы [91]. Не ясен вопрос о поддерживающей терапии (в частности, о возможности отмены ГИБП) у пациентов после достижения ремиссии, о способах достижения «безлекарственной» ремиссии [92].

Таким образом, проведение исследований по практическому применению стратегии «Лечение до достижения цели» у больных РА с последовательным применением МТ и ГИБП с разными механизмами действия (ингибиторы ФНОα, блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов, ингибиторы интерлейкина 6 и анти-В-клеточная терапия) и активным мониторингом процесса достижения ремиссии в сочетании с изучением широкого спектра иммунологических и инструментальных методов исследования является чрезвычайно актуальным.

Все это вместе взятое послужило основанием для разработки протокола исследования **РЕМАРКА** (**Р**оссийское иссл**Е**дование **М**етотрекс**А**та и биологических препаратов при **Р**аннем а**К**тивном **А**ртрите; **REMARCA** – russian acronym: **R**ussian Inv**E**stigation of **M**ethotrex**A**te and biologics in ea**R**ly a**C**tive inflammatory **A**rthritis). Цель исследования – определить эффективность и безопасность комбинированной терапии МТ в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза. В рамках исследования планируется:

- сравнить различные индексы активности в качестве методов определения ремиссии в российской популяции;
- определить, позволит ли назначение подкожной формы МТ в сочетании с оптимизацией режима его дозирования повысить частоту (а возможно, и скорость) наступления ремиссии;
- определить, сохраняется ли (и как долго) ремиссия после отмены ГИБП, насколько эффективно повторное их назначение;
- изучить значение достижения ремиссии в отношении снижения риска кардиоваскулярной патологии и остеопоретических переломов.

Объектом исследования являются больные РА с давностью болезни ⩽3 лет, удовлетворяющие критериям включения и исключения, разработанным для проведения настоящего исследования. План исследования представлен на рис. 1. Диагноз РА основывается на критериях Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [93]

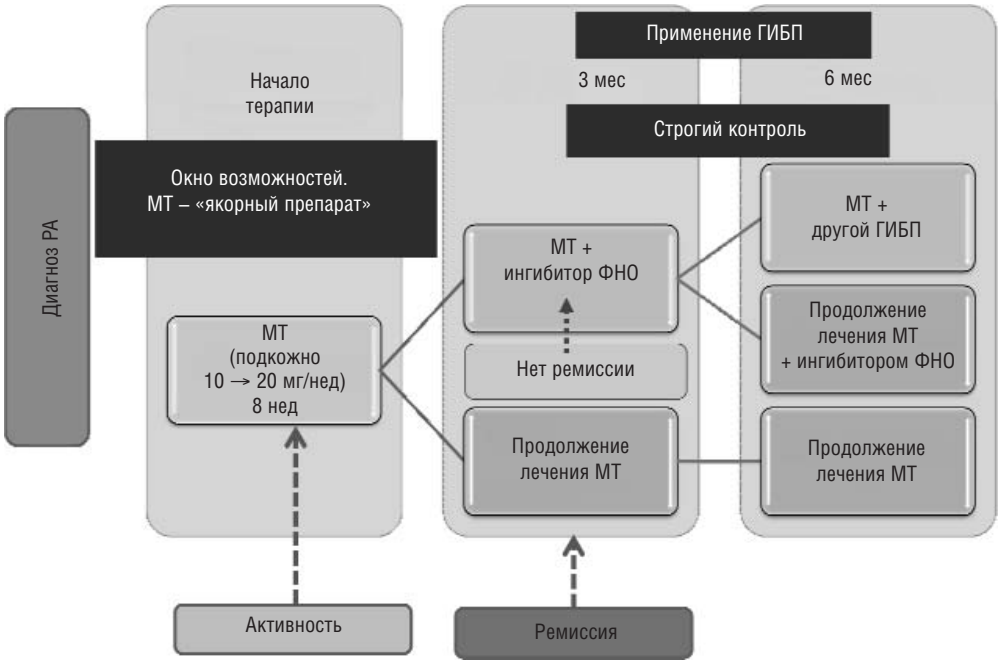


Рис. 1. Протокол исследования РЕМАРКА

и ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [94]. При включении в исследование больные РА стратифицируются на две группы: больные ранним РА (длительность симптомов <6 мес) и больные развернутым РА. Все больные при включении должны быть старше 18 лет и подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Для включения в группу больных развернутым РА требуются:

1. Диагноз РА (по критериям ACR 1987 г.) [92].
2. Длительность болезни >6 мес, но <3 лет.
3. Высокая активность РА: SDAI⩾11, число припухших суставов (ЧПС) ⩾3, СОЭ (по Вестергрену) ⩾28 мм/ч или уровень С-реактивного белка (СРБ) ⩾10 мг/л.
4. Недостаточный эффект предшествующей терапии (включая любой БПВП, кроме МТ подкожно в дозе ⩾20 мг/нед) в анамнезе или отсутствие терапии БПВП в анамнезе.

Для включения в группу больных ранним РА необходимо наличие следующих критериев:

1. Диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) [93].
2. Длительность симптомов <6 мес.
3. Высокая активность РА: SDAI ⩾11, ЧПС ⩾3, СОЭ (по Вестергрену) ⩾28 мм/ч или СРБ ⩾10 мг/л.
4. Наличие неблагоприятных прогностических факторов: обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), IgM ревматоидного фактора (РФ), эрозий по данным стандартной рентгенографии, высокая активность и значение индекса HAQ.
5. Отсутствие терапии БПВП до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Латентный туберкулез (по данным скрининга).
2. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция.
4. Онкологические заболевания в течение последних 5 лет.
5. Демиелинизирующие заболевания нервной системы.
6. Тяжелая застойная сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по NYHA).
7. Активная бактериальная или вирусная инфекция.
8. Аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.
9. Беременность и кормление грудью.

Всем больным, включенным в исследование, назначается терапия МТ подкожно (Методжект) в начальной дозе 10 мг/нед и с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). Через 3 мес от начала лечения МТ оценивается эффективность терапии. В случае достижения ремиссии (SDAI <3,3) или «хорошего» терапевтического «ответа» (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) лечение остается без изменений и больные продолжают получать монотерапию МТ. При отсутствии этого эффекта или непереносимости подкожно вводимого МТ принимается решение об изменении терапии путем проведения консилиума. При недостаточной эффективности к терапии МТ добавляется ингибитор ФНОα (АДА, цертолизумаба пэгол) или АБЦ, в особых случаях – другие ГИБП. В случае недостаточной эффективности «первого» ГИБП он заменяется на препарат другого класса (ритуксимаб, тоцилизумаб). При развитии стойкой (⩾6 мес) ремиссии решается вопрос об отмене ГИБП с сохранением терапии МТ. При обострении после отмены ГИБП терапия тем же препаратом возобновляется. В рамках протокола принято решение не форсировать назначение ГК и применять их преимущественно внутрисуставно. Только при наличии особых показаний, а также если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование, допускается продолжение приема этих препаратов. При непереносимости подкожной формы МТ возможно назначение других БПВП (лефлуномид, СУЛЬФ). Больные могут применять нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол по требованию. Все противоревматические препараты назначают в зарегистрированных дозах с обязательным тщательным контролем безопасности терапии согласно российским рекомендациям [4]. Терапия сопутствующих заболеваний в соответствии с показаниями может применяться без ограничений.

В рамках протокола РЕМАРКА, помимо стандартных клинико-лабораторных методов, планируется серия дополнительных инструментальных и лабораторных исследований в динамике. Рентгенологическое исследование суставов (индекс Шарпа/ван дер Хейде) проводится на рентгенодиагностическом комплексе EVOLUTION 80F (Stephanix, Франция), двухэнергетическая рентгеновская денситометрия на аппарате Discovery-A (HOLOGIC, США). Для МРТ использовали МР-томограф «O-scan» 0,31 Т (Esaote, Италия), программы X-Bone, T1-взвешенный режим и режим T2 STIR. Оцениваются изменения в костях и суставах запястий и в пястно-фаланговых суставах. Верификация отека костного мозга и синовита основана на выявлении на МР-томограммах высокой интенсивности МР-сигнала в режиме STIR и снижения интенсивности МР сигнала в T1-взвешенном режиме. Остеит (эрозии) определялись как краевые дефекты костной ткани в суставах различной степени выраженности. УЗИ суставов проводится на УЗ-сканерах GE Logic 9 и ESAOTE MyLabTwice с использованием линейных датчиков 10–13, 12–15 и 13–18 МГц в серой шкале и режиме энергетического допплера. Оцениваются лучезапястный, межзапястный, II, III пястно-фаланговые, II, III проксимальные межфаланговые, коленный (супрапателлярный, латеральный и медиальный завороты), II, V пястно-фаланговые суставы доминирующей конечности. Верификация синовита осуществляется в режимах серой шкалы и энергетического допплера согласно критериям OMERACT. Помимо абсолютных значений в серой шкале, проводится полуколичественная оценка в В-режиме и энергетическом допплере от 0 до 3 баллов. Помимо выраженности синовита определяется наличие эрозий, а также вовлечение сухожилий (тендовагиниты) – в режиме серой шкале (выпот) и энергетического допплера (воспаление). В рамках программы иммунологического мониторинга планируется исследование следующих биомаркеров: сывороточная концентрация СРБ и IgM РФ, основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия) и высокочувствительный тест с латексным усилением (СРБ); количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания); концент-

Таблица 4 Характеристика включенных в исследование РЕМАРКА больных с ранним (группа А, n=72) и развернутым (группа Б, n=60) РА

Показатель	Группа	Средняя	SD
Длительность болезни, годы	А	3,88*	1,68
	Б	40,25	58,75
Возраст, годы	А	51,11	14,25
	Б	51,43	13,77
DAS28	А	5,53	1,32
	Б	5,21	1,22
CDAI	А	29,67	13,08
	Б	27,5	12,8
SDAI	А	34,01	15,7
	Б	30,01	13,5
HAQ	А	1,55	0,61
	Б	1,27	0,73
СРБ, г/л	А	31,99	39,12
	Б	29,1133	29,3
РФ, ЕД/мл	А	399,9	1105,3
	Б	153,6	197,21
	Б	263,57	192,76
АЦЦП, ЕД/мл	А	149,27	83,56
	Б	144,64	81,19

Примечание. * p<0,05; SD – стандартное отклонение.

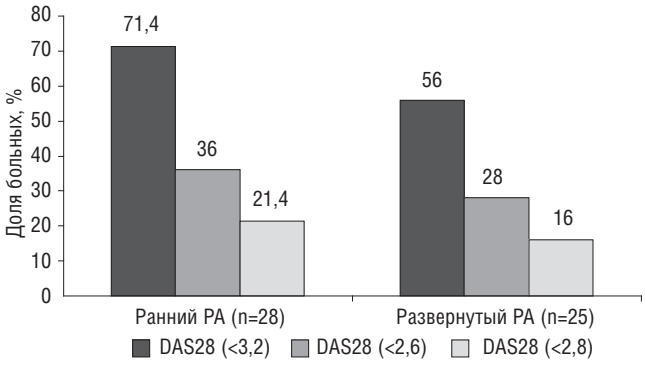


Рис. 2. Эффективность терапии подкожной формой МТ (Методжект) через 3 мес

рация IgA РФ и антител к цитруллинированному виментину (АМЦВ) методом ИФА (ORGENTEC Diagnostika, Германия); концентрация 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, ИФНγ, IP10, MCP1, MIP1α, MIP1β, PDGF bb, RANTES, ФНОα, VEGF) с использованием мультиплексной технологии xMAP (Bio-Plex Array System, BIO-RAD, США); уровень матриксной металлопротиназы 3 (ММП 3) методом ИФА (INVITROGEN, США). У всех пациентов проведена оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007) с определением суммарного риска развития кардиоваскулярных осложнений по шкале SCORE, электрокардиографии (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, эхокардиографию (ЭхоКГ), дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий, мультиспиральную компьютерную томографию сердца с определением коронарного кальциевого индекса по шкале A. Agatston. По показаниям планируется выполнение стресс-ЭхоКГ и коронароангиографии.

В настоящее время в исследование включено 132 пациента с РА: 103 (78%) женщины и 29 (22%) мужчин; 81% РФ-позитивных, 66% АЦЦП-позитивных, с ранним (n=72) и развернутым (n=60) РА (табл. 4). Как видно из табл. 4, пациенты, включенные в исследование РЕМАРКА, по основным характеристикам не отличались от пациентов, вошедших в протоколы исследований других авторов (см. табл. 1). В предварительный анализ включено 53 пациента (динамика через 3 мес) и 26 пациентов (динамика 6 мес). В целом низкая активность РА по DAS28 достигнута у 34 (64%) и ремиссия по DAS28 – у 17 (32%) больных. Монотерапия МТ была эффективна у 26 (49%) больных, назначение ГИБП потребовалось 27 (51%) пациентам (рис. 2). Непосредственные результаты у пациентов с «хорошим» эффектом монотерапии МТ были лучше (низкая активность по DAS28 – 69%, ремиссия по DAS28 – 38,5%), чем у больных, которым потребовалось назначение ГИБП (59 и 26% соответственно). У больных с ранним РА частота ремиссии была выше (35,7%), а потребность в ГИБП – ниже (28%), чем у больных с большей длительностью болезни (46,4 и 56% соответственно). В рамках кардиологического протокола обследовано 62 пациента с достоверным диагнозом РА: 46 (74%) женщин и 16 (26%) мужчин; средний возраст 56 лет. По предварительным результатам, у половины пациентов с ранним РА отмечается высокий кардиоваскулярный риск, что требует назначения соответствующей терапии.

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о том, что ранняя агрессивная монотерапия подкожно вводимым МТ в рамках протокола РЕМАРКА является перспективным подходом в отношении индукции ремиссии у пациентов с активным РА, что соответствует материалам других исследований (см. табл. 2). Больные с ранним РА имеют более высокие шансы достигнуть ремиссии, чем больные с развернутым РА. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, принадлежат к более тяжелому прогностически неблагоприятному субтипу РА, резистентному к проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290–331.
2. Klareskog L., Cartina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659–72.
3. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376;1094–108.
4. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Науч-практич ревматол 2009;5:4–12.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Ранняя диагностика ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за Московской когортой больных ранним артритом в рамках

программы РАДИКАЛ). Тер арх 2008;5:8–13.
7. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты). Науч-практич ревматол 2009;5:36–40.
8. Pincus T., Cronstein B., Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S1–S2.
9. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. М.: Филоматис, 2005; 196 с.
10. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Науч-практич ревматол 2012;51(Прил.):1–24.
11. Visser K., Katchhamart W., Losa E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis 2009;68:1086–93.
12. Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P., Keystone E.C. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Ann Rheum Dis 2010;69:1298–304.
13. Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewe R. et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1004–9.
14. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. Ann Rheum Dis 2009;68:1100–4.
15. Katchamat W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C.E. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2009;68:1105–12.
16. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:645–8.
17. Dalrymple J.M., Stamp L.K., O`Donnell J.L. et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:3299–308.
18. Dervieux T., Zablocki R., Kremer J. Red blood cell methotrexatee polyglutamates emerge as a function on dosage intensity and rout of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2337–45.
19. Stamp L.K., Barclay M.L., O`Donnell J.L. et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2011;38:2540–7.
20. Hamilton R.A., Kremer J.M. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1997;36:86–90.
21. Rozin A., Scharpira D., Balbir-Gurman A. et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. Ann Rheum Dis 2002;61:756–7.
22. Bingman S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. Rheumatology 2003;42:1009–10.
23. Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1232–4.
24. Moitra R.K., Ledingham J.M., Hull R.G. et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. Rheumatology 2005;44:256–7.
25. Osman A., Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. Ann Rheum Dis 2001;60:432.
26. Burbage G., Gupta R., Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2001;60:1156.
27. Rutkowska-Sak L., Rell-Bakalarska M., Lisowska B. Oral vs. Subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. Rheumatologia 2009;47:207–11.
28. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthr Rheum 2008;58:73–81.
29. Bakker M.F., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. Ann Rheum Dis 2010;69:1849–52.
30. Bykerk V.P., Rowe D.S., Thorne C. et al. Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parental methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl 3):65.
31. Nixon R.M., Bansback N., Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007;26:1237–54.
32. Ma M.H.Y. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010,49:91–8.
33. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. J Rheumatol 2006;3:2398–407.
34. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. BMC Musculoskeletal Disorders 2008;9:52.
35. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Scand J Rheumatol 2007;36:411–7.
36. Wiens A., Venson R., Pharm D. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacotherapy 2010;30:339–53.
37. Schmitz S., Adams R., Walsh C. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. Ann Rheum Dis 2012;71:225–30.
38. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2012;7:e30275.
39. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. The Cochrane Library. Willey & Sons, Ltd, 2009;4.
40. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewires informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
41. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2011;70:266–71.
42. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin Arthr Rheum 2010;39:425–41.
43. Devine E.B., Alfonso-Cristanchp R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect compari-

son approach. Pharmacotherapy 2011;31:39–51.
44. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther 2011 (on line).
45. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 2011;27:1885–97.
46. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. Arthr Res Ther 2011;13:R204.
47. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012;8:22–8.
48. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Науч-практич ревматол 2013;52:104–10.
49. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). Arthr Rheum 2005;52:3381–90.
50. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial: 1-year results of a randomized trial). Lancet 2009;374:459–66.
51. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M.A. et al. Inhibition of structural damage with two intensive treatment strategies using methotrexate or high dose intravenous steroid followed by Treat to Target in DMARD naive rheumatoid arthritis (the IDEA study) – a preliminary report. Ann Rheum Dis 2012;71:(Suppl 3):106.
52. Leririsalo-Repo M., Kautiainen H., Laasonen L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on addition of infliximab to the FIN-RACO DMARD combination therapy for initial six month in patients with early active rheumatoid arthritis. The NEO-RACO study. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl II):50.
53. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., vander Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for temission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA), open-label strategy trial. Ann Rheum Dis 2007;66:1443–9.
54. Baker M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2012;156:329–39.
55. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason compared with methotrexate and intramuscular bethamethason in early active rheumatoid arthritis. An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2006;54;1401–9.
56. Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al. Implementation of a Threat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. Arthr Rheum 2011;63:2865–72.
57. Vermeer M., Kuper H.H., Bernelot Moens H.J. et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. Arthr Care Res 2013;Feb 12;doi 10.1002/acr.2198.
58. Bosello S., Fedele A.L., Peluso G. et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. Ann Rheum Dis 2011;70:1292–5.
59. Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVE study). Ann Rheum Dis 2012;71:1472–7.
60. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J. et al. Evaluation of strategies (initial methotrexate monotherapy vs. its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. Rheumatology 2009;48:1429–34.
61. Kavanaugh A., Fleischmann R., Emery P. et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achiving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomized, controlled OPTIMA study. Ann Rheum Dis 2013;72:64–71.
62. Horslev-Petersen K., Hertland M.L., Junker P. et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intraarticular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2013, March 7;doi:10.1136/annrheumdis-2012-202735.
63. Detert J., Bastian H., Listing J. et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naXve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. Ann Rheum Dis 2012;June 27; doi:10.1136/annrheumdis-1011-201612.
64. Heimans L., Wevers-de Boer K.V.C., Visser K. et al. Remission after one year follow up of the IMPROVED-study, a randomized clinical trial aming at remission in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl 3): 329.
65. Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008;372:375–82.
66. Emery P., Breedveld F., van der Heijde D. et al. Two-year clinical and radiological results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62:674–82.
67. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H. et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. Arthr Rheum 2012;64:2824–35.
68. De Jong P.H.., Hazes J.M., Barendregt P.J. et al. Induction therapy with combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy; first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2013;72:72–8.
69. Montecucco C., Todoerti M., Sakellariou G. et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. Arthr Res Ther 2012;14:R112.
70. Leirisalo-Repo M., Kautianen H., Laasonen L. et al. Infliximab for 6 month added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). Ann Rheum Dis 2012;June 30; doi:10.1136/annrheumdis-2012-201365.
71. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. Lancet 2009;374:459–66.
72. Smolen J.S., Aletaha D., Bijsma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.

73. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
74. Jurgens M.S., Welsing P.M.J., Jacobs J.W.G. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting remission Clin Exp Rheumatol 2012;30(Suppl 73):S56–S63.
75. Schoels M., Knevel R., Aletaha D. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systemic literature search. Ann Rheum Dis 2010;69:638–43.
76. Schipper L.G., van Hulst L.T., Grop R. et al. Meta-analysis of a tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2154–60.
77. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomesed controlled trial. Lancet 2004;364:263–9.
78. Verstappen S.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis 2011;63:573–86.
79. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Kerstens P.J. et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:65–9.
80. Schipper L.G., Vermeer M., Kuper H.H. et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. Ann Rheum Dis 2012;71:845–50.
81. Schwartz D., Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chron Dis 1967;20:637–48.
82. Buch M.H., Pavitt S., Parmar M., Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. Nat Rev Rheumatol 2013;9:183–94.
83. Felson D., Smolen J., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis in clinical trials. Arthr Rheum 2011;63:573–86.
84. Pincus T. Can RAPID3, an index without formal joint counts and laboratory tests, serve to guide rheumatologists in tight control in tight control of rheumatoid arthritis in usual clinical care? Bull NYU Hosp Jt Dis 2009;67:254–66.
85. Pincus T., Castrejon I., Bergman M.J., Yazici Y. Treat-to-target; not as simple as it appears. Clin Exp Rheumatol 2012;30(Suppl 73):S10–S20.
86. Szkudlarek M., Wakefield R.J., Backhaus M., Terslev L. The discriminatory capacity of ultrasound in rheumatoid arthritis: active vs inactive, early vs advanced, and more. Rheumatology 2012;51:vii6–vii9.
87. Tan T.K., Ostergaard M., Conaghan P.G. Imaging tools in rheumatoid arthritis: ultrasound vs magnetic resonance imaging. Rheumatology 2012;51:vii36–vii42.
88. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний Тер арх 2010;5:5–9.
89. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины. Тер арх 2012;5:5–9.
90. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Науч-практич ревматол 2004;4:4–9.
91. Ouellet-Hellstrom R., Herrinton L., Liu L. et al. Changes in cotherapies after initiation of disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Care Res. (Hoboken) 2011;63:1415–24.
92. Tanaka Y. New stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal. Ann Rheum Dis 2012;Dec 19 [Epub. ahead of print].
93. Arnrett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
94. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69:1580–8.

Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование

А.Л. Маслянский[1], Е.П. Иливанова[2], В.И. Рокоманюк[2], О.В. Решетняк[2], А.В. Алексеева[2], С.В. Лапин[3], И.Л. Джалалова[1], В.И. Мазуров[4]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница»; [3]Научно-методический центр по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; [4]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

[1]V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center, Ministry of Health of Russia; [2]Leningrad Regional Clinical Hospital; [3]Research-Methodological Center for Molecular Medicine, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; [4]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Контакты: Алексей Леонидович Маслянский **esc_4@mail.ru**

Contact: Aleksey Leonidovich Maslyansky **esc_4@mail.ru**

Поступила 01.11.12

Цель – исследование эффективности и переносимости двух режимов пульс-терапии: сочетанной терапии высокими дозами метотрексата (МТ) и дексаметазона и пульс-терапии дексаметазоном.

Материал и методы. В исследование включены 100 больных ранним ревматоидным артритом (РА), леченные двумя режимами пульс-терапии, с последующим наблюдением в течение 1 года на фоне стандартной терапии МТ. Эффективность лечения оценивали по критериям ACR 20/50/70. Определяли число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, СОЭ, уровень С-реактивного белка, общую активность заболевания, а также потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и глюкокортикоидах.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп после 1-го месяца терапии зафиксирована достоверная положительная динамика со стороны всех оцениваемых параметров активности РА. После проведения сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном к этому времени отмечалось более значимое уменьшение ЧПС, общей оценки активности больным и врачом, а также интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале. К концу 1-го и 3-го месяцев наблюдения 70% улучшение в группе, получившей сочетанную пульс-терапию, отмечалось достоверно чаще, чем после монотерапии.

При последующем наблюдении отмечена тенденция к дальнейшему снижению ЧБС и ЧПС, однако различия между группами нивелировались. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования к 12-му месяцу наблюдения не выявила достоверных различий между пациентами исследованных групп. Различий в частоте нежелательных реакций отмечено не было, тяжелых осложнений не наблюдалось.

Заключение. Сочетанная пульс-терапия МТ и дексаметазоном явилась эффективной и хорошо переносимой методикой, использование которой позволило в кратчайшие сроки добиться значимого снижения активности РА, ускорить наступление терапевтического эффекта МТ и сократить объем симптоматической терапии.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, метотрексат, дексаметазон, пульс-терапия, интенсивная терапия, рандомизированное исследование.

COMBINATION PULSE THERAPY WITH METHOTREXATE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND POOR PROGNOSTIC FACTORS: AN OPEN-LABEL RANDOMIZED TRIAL

A.L. Maslyansky[1], E.P. Ilivanova[2], V.I. Rokomanyuk[2], O.V. Reshetnyak[2], A.V. Alekseyeva[2], S.V. Lapin[3], I.L. Dzhalalova[1], V.I. Mazurov[4]

Objective: To study the efficiency and tolerance of two pulse therapy regimens: combination pulse therapy with high-dose methotrexate (MT) and high-dose dexamethasone and pulse therapy with dexamethasone.

Subjects and methods. The trial enrolled 100 patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with two pulse therapy regimens and then followed up for 1 year during standard MT therapy. The efficiency of the treatment was evaluated using the ACR 20/50/70 criteria. The number of swollen and tender joints (SJ and TJ), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels, systemic disease activity and a need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids were determined.

Results and discussion. After 1 month of therapy, the patients of both groups showed significant positive changes in all assessed parameters of RA activity. By this time, after combination pulse therapy with MT and dexamethasone, there was a more significant reduction in the number of SJ, total activity scores given by a patient and a physician, and pain intensity according to the visual analogue scale. By the end of 1- and 3-month follow-ups, a 70% improvement was significantly more frequently noted in the combination pulse therapy group than in the monotherapy group.

During a subsequent follow-up, the number of TJ and SJ tended to further decrease; however, the group differences were leveled. Evaluation of X-ray progression trends at 12 months of follow-up revealed no significant differences between the patients of the study groups. There were neither differences in the rate of adverse reactions nor severe complications.

Conclusion. Combination pulse therapy with MT and dexamethasone was an effective and well tolerated option, the use of which could lower RA activity considerably, accelerate the therapeutic effect of MT, and reduce symptomatic therapy volume in the shortest possible time.

Key words: early rheumatoid arthritis, methotrexate, dexamethasone, pulse therapy, intensive therapy, randomized trial.

Современные подходы к терапии ревматоидного артрита (РА) основаны на необходимости наиболее быстрого и полного подавления активности иммуновоспалительного процесса, что позволяет замедлить скорость рентгенологического прогрессирования и улучшить качество жизни больных. Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. предписывают для достижения этой цели возможно более раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), среди которых средством выбора признан метотрексат (МТ) в дозе 15–30 мг/нед. Уже на первом этапе лечения в отдельных клинических ситуациях предусмотрена возможность использования глюкокортикоидов (ГК), обладающих не только противовоспалительным, но и антидеструктивным потенциалом [1, 2]. В то же время широкий спектр нежелательных реакций (НР), вызываемых этой группой препаратов, обусловливает необходимость максимального сокращения сроков гормональной терапии.

Вопрос о преимуществах той или иной схемы использования ГК в лечении РА остается недостаточно изученным. Имеются данные о более быстром подавлении воспалительной активности РА при использовании высоких доз ГК, однако сравнительные исследования до настоящего времени не проводились. Использование сверхвысоких доз ГК в течение короткого периода времени (1–3 дня), так называемая пульс-терапия, позволяет в большинстве случаев эффективно подавлять артрит, а также экстраартикулярные проявления РА [3, 4]. Бельгийскими исследователями были опубликованы данные о достоверном повышении вероятности достижения ремиссии РА при сочетанном использовании пульс-терапии и стандартной терапии МТ в сравнении с монотерапией МТ [5]. Однако комбинация МТ и пульс-терапии ГК значимо уступала по своему антидеструктивному потенциалу комбинации МТ и ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНОα) инфликсимаба, в связи с чем метод не вызвал существенного интереса ревматологов.

Эффект пульс-терапии опосредуется в значительной степени внегеномным действием ГК. Согласно имеющимся экспериментальным данным, наиболее выраженным внегеномным эффектом среди широко применяемых в настоящее время ГК обладает дексаметазон, который при использовании в эквивалентной дозе превосходит метилпреднизолон – существующий стандарт пульс-терапии [6, 7].

Одним из путей повышения результативности пульс-терапии ГК при РА является ее использование в комбинации с высокими дозами цитостатических препаратов, прежде всего МТ. Режим сочетанной пульс-терапии метилпреднизолоном и МТ впервые в отечественной практике был предложен исследователями ФГБУ «НИИР» РАМН как средство борьбы с терапевтической резистентностью [8]. В основе метода лежит отмечаемый многими авторами дозозависимый эффект МТ, а также повышение эффективности препарата при парентеральном (особенно внутривенном) пути введения [9–12].

В настоящее время в отечественной ревматологической практике в лечении РА применяется несколько различных режимов интенсификации терапии, однако малое число сравнительных рандомизированных исследований затрудняет объективное сравнение результативности и безопасности этих режимов между собой [13, 14].

Цель исследования – оценка влияния сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном и пульс-терапии дексаметазоном у больных ранним РА на параметры клинико-лабораторной активности и прогрессирование рентгенологических изменений.

Материал и методы исследования

Было обследовано 143 больных ранним РА (длительность заболевания ⩽12 мес). Диагноз устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [15]. Одним из критериев включения в исследование явилось наличие прогностических факторов неблагоприятного течения РА, определяемых как высокая клинико-лабораторная активность в дебюте заболевания: число припухших суставов (ЧПС) >5 или число болезненных суставов (ЧБС) >16, СОЭ по Панченкову >30 мм/ч; выявление эрозий на рентгенограммах кистей или стоп, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также значимые проявления функциональной недостаточности суставов (значение индекса HAQ ⩾1).

Прогноз течения РА оценивался как неблагоприятный при наличии у пациента не менее двух из этих факторов. Протокол исследования получил одобрение независимого этического комитета Ленинградской областной клинической больницы.

Основные критерии исключения: системное использование ГК и/или БПВП на момент включения, наличие значимых сердечно-сосудистых, гематологических, ренальных (сывороточный креатинин ⩾2,5 мг/дл), печеночных (печеночные ферменты превышают верхнюю границу нормы), метаболических, гастроинтестинальных или эндокринных заболеваний; диагностированный туберкулез, вирусный гепатит, несанированные очаги хронической инфекции или активной острой инфекции; онкологические заболевания в анамнезе за последние 5 лет; ВИЧ-серопозитивность в анамнезе или СПИД, а также злоупотребление алкоголем.

На основании данных критериев было отобрано 100 больных, которые подписали информированное согласие и в дальнейшем приняли участие в исследовании. Рандомизация больных на группы была проведена с использованием генератора случайных чисел программы Microsoft Excel 2000.

Больные основной группы получали пульс-терапию МТ в дозе 50 мг в сочетании с дексаметазоном в дозе 2 мг/кг в 1, 7 и 14-й дни внутривенно капельно. Больные группы контроля получали дексаметазон в дозе 2 мг/кг в 1, 3 и 5-й дни внутривенно капельно.

В дальнейшем всем больным проводилась базисная терапия МТ *per os* в начальной дозе 10 мг/нед. При сохранении неприемлемой клинико-лабораторной активности РА на 1–5-м визитах осуществлялось повышение дозы МТ на 2,5–5 мг до максимальной дозы 25 мг/нед, а также, при наличии показаний, внутрисуставное введение ГК. Все больные в соответствии с существующими рекомендациями получали фолиевую кислоту по

5 мг/нед еженедельно через 24 ч после приема МТ [14]. Все пациенты основной и контрольной групп получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности. При недостаточной эффективности лечения к моменту 3-го визита вместо НПВП к терапии были добавлены низкие дозы ГК (5–10 мг в пересчете на преднизолон) внутрь.

Больные были осмотрены через 1, 2, 3, 6, 12 и 60 мес после начала терапии (визиты 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно). Через 1 год от начала исследования под наблюдением оставалось 88 больных, через 5 лет от момента включения удалось обследовать 46 пациентов.

На каждом визите определялось ЧБС и ЧПС (из 66/68), значение СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), общая активность заболевания с помощью визуальных аналоговых шкал (ВАШ), индекс HAQ, а также потребность в НПВП и ГК. На 1, 5 и 6-м визитах выполняли рентгенографию кистей и стоп, степень рентгенологического прогрессирования оценивали с помощью индекса SENS [16].

Мониторинг переносимости терапии базировался на клинических и лабораторных признаках (гемограмма, уровни аминотрансфераз). Оценка рентгенологического прогрессирования была проведена по завершении 1 года терапии, а также через 5 лет. Анализ результатов проводили с помощью методов многомерной статистики (пакет программ SAS 9.3). Характеристика пациентов приведена в таблице.

Результаты

После проведения интенсивной терапии у пациентов обеих групп наблюдалось быстрое уменьшение воспалительных изменений суставов. Через 1 мес от начала терапии ЧПС в среднем составило у больных основной группы 6±5, в контрольной группе 9±8 (рис. 1, а), и было достоверно ниже исходных показателей ($p<0,05$). В эти же сроки зафиксировано снижение ЧБС в среднем до 9±8 в основной и 11±10 в контрольной группе (рис. 1, б). В основной группе ЧПС после 1-го месяца наблюдения было достоверно ниже, чем в контрольной ($p<0,05$). В обеих группах отмечалось также достоверное уменьшение боли и общей оценки активности заболевания (рис. 2–4). В то же время не было выявлено достоверных различий между группами по динамике индекса HAQ, который на втором визите составил 0,43±0,4 и 0,47±0,4 в основной и контрольной группах соответственно, а также острофазовых маркеров. При последующем наблюдении отмечена тенденция к дальнейшему снижению ЧБС и ЧПС, однако различия между группами нивелировались. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования с использованием индекса SENS к 12-му месяцу наблюдения не позволила выявить достоверные различия между пациентами исследованных групп. К концу 1-го года наблюдения эрозивные изменения суставов были обнаружены у 26 из 87 больных (29,8%).

На протяжении года всего из исследования (из основной и контрольной групп) выбыло 13 больных. Основной причиной исключения больных из исследования являлась их недостаточная исполнительность, один пациент контрольной группы прекратил участие в исследовании из-за плохой переносимости МТ, у второго пациента в связи с сохранением неприемлемо высокой активности РА на 6-м месяце наблюдения начато лечение инфликсимабом.

Пациенты основной группы достоверно реже нуждались в регулярном лечении НПВП. Так, при оценке на 3-м визите ежедневно принимали НПВП 24 из 40 больных контрольной группы, но лишь 10 из 47 больных основной группы ($p<0,001$). ГК внутрь за период наблюдения были назначены одному больному основной и двум – контрольной группы в связи с неконтролируемой активностью РА.

Также больным основной группы реже требовалось проведение локальной терапии ГК. За 1 год больным основной группы потребовалось 9 процедур внутрисуставного введения ГК (одному из них повторно), тогда как в контрольной группе было выполнено 19 подобных процедур (в том числе двоим пациентам дважды).

Различий в дозировке МТ между группами не было, к 12-му месяцу наблюдения она составила в среднем 13,9±3,6 мг/нед. Основным сдерживающим фактором при повышении дозы МТ явилась гепатотоксичность, а также недостаточная исполнительность больных.

Через 3 мес после начала лечения 70% улучшение по критериям ACR достоверно чаще встречалось в основной группе, однако после 12 мес эти различия не выявились.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных групп больных РА

Режим терапии	Пульс-терапия дексаметазоном	Пульс-терапия дексаметазоном и МТ	p
Мужчины/женщины, n	9/39	7/45	>0,05
Возраст, годы, M±δ	54,9±11,7	52,8±11,8	>0,05
Длительность заболевания, мес, M±δ	6,4±3,2	5,6±2,7	>0,05
Серопозитивность по РФ, n (%)	34 (70)	39 (75)	>0,05
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	38 (79)	40 (77)	>0,05
ЧБС, M±δ	20±11	18±10	>0,05
ЧПС, M±δ	16±8	15±8	>0,05
СРБ, мг/л, M±δ	45,9±82,4	32,4±33,9	>0,05
СОЭ, мм/ч, M±δ	31,9±17,2	30,5±16,9	>0,05
HAQ, M±δ	0,9±0,7	1,0±0,6	>0,05
Число больных с эрозивными изменениями суставов кистей/стоп, n (%)	4 (8,3)	6 (11,5)	>0,05

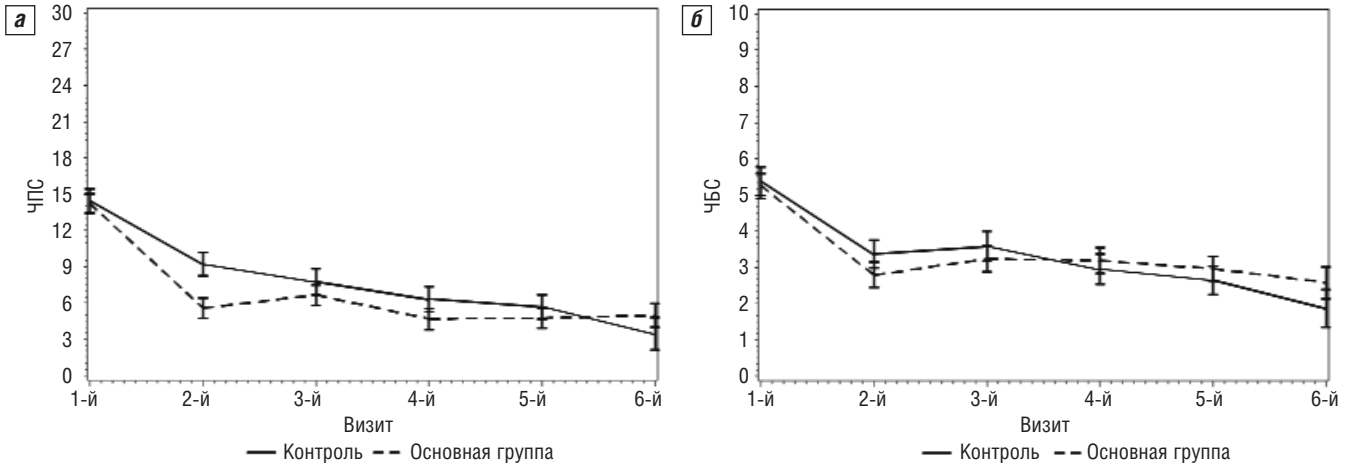


Рис. 1. Изменение ЧПС (а) и ЧБС (б) в исследуемых группах

Оба режима интенсификации терапии достаточно легко переносились пациентами. На фоне пульс-терапии МТ и дексаметазоном у двух пациентов мы отметили повышение активности аминотрансфераз (не более чем в 3 раза), не явившееся основанием для прекращения терапии.

Во всех случаях в ходе дальнейшего наблюдения за больными в течение 1 мес уровни аминотрансфераз вернулись к нормальным значениям. У одной пациентки отмечены минимальные проявления стоматита, которые удалось полностью купировать, не прерывая введения МТ, заменив прием фолиевой кислоты на введение лейковорина. В то же время у одного пациента контрольной группы на фоне приема низкой дозы МТ (10 мг/нед) к 1-му месяцу терапии было отмечено нарастание уровней аминотрансфераз более чем в 5 раз по отношению к верхней границе нормы, что потребовало отмены МТ и исключения больной из исследования.

В дальнейшем (2–12-й месяцы наблюдения) стойкое повышение уровней аминотрансфераз, препятствовавшее повышению дозы МТ, было отмечено у двух больных основной и одного пациента контрольной группы.

Инфекционные эпизоды на протяжении первого месяца терапии были зарегистрированы у трех пациентов: herpes labialis и инфекция мочевыводящих путей у двух больных основной группы, а также один эпизод инфекции мочевыводящих путей в контрольной группе. Во всех случаях инфекционные эпизоды были купированы на фоне традиционной терапии и патогенетическое лечение РА не прерывалось.

Более чем в половине случаев у пациентов основной (70%) и контрольной (75%) групп в течение 1–2 сут после проведения пульс-терапии отмечались бессонница, нервозность, учащенное сердцебиение, транзиторное повышение АД.

Обсуждение

Современные рекомендации по терапии РА подразумевают необходимость наиболее быстрого и полного подавления активности иммуновоспалительного процесса. Одним из методов лечения, позволяющим быстро снижать активность заболевания, является пульс-терапия в различных модификациях.

Ранее на базе ФГБУ «НИИР» РАМН были проведены масштабные исследования, в ходе которых оценивалась эффективность и переносимость терапии с использованием высоких доз МТ (40–100 мг на введение), синхронизированных с пульс-терапией метилпреднизолоном и плазмаферезом у наиболее тяжелых и терапевтически резистентных групп больных РА, ювенильным ревматоидным артритом и псориатическим артритом [8, 17–19]. В исследовании, проведенном С.К. Соловьевым и соавт. [8], наблюдались 45 больных РА, средняя длительность заболевания у которых превысила 5 лет. Важнейшими критериями включения в исследование, помимо высокой клинико-лабораторной активности заболевания, были неэффективность или непереносимость ранее назначенной базисной терапии. Больным основной группы (n=25) сеансы пульс-терапии МТ и метилпреднизолоном были синхронизированы с сеансами плазмафереза, тогда как пациентам группы сравнения (n=20) пульс-терапия МТ и метилпреднизолоном проводилась без использования плазмафереза. В дальнейшем всем пациентам был назначен МТ в дозе 10–20 мг/нед. Была продемонстрирована возможность быстрого подавления иммуновоспалительной активности РА на фоне обоих исследуемых режимов терапии. Однако сохранение результатов терапии в течение 6 мес

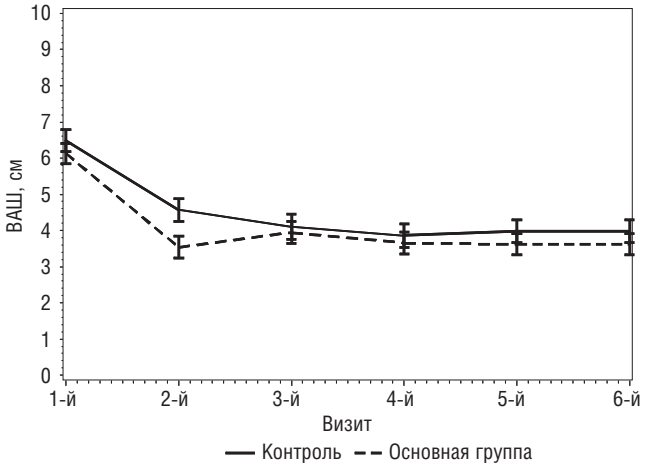


Рис. 2. Оценка тяжести состояния больным по ВАШ, см

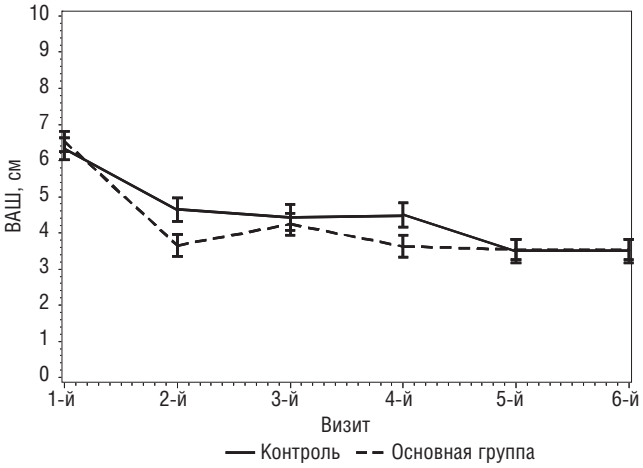


Рис. 3. Оценка интенсивности болевого синдрома больным по ВАШ, см

и более наблюдалось только в группе больных, получивших синхронную интенсивную терапию.

Использование сочетанной пульс-терапии МТ в дозе 30 мг/м^2 и метилпреднизолоном в группе больных ювенильным хроническим артритом (системный вариант), резистентных к стандартной базисной терапии, включающей ГК, а также стандартные и повышенные дозы МТ, позволило И.П. Никишиной и С.Р. Родионовской [19] достичь существенного снижения иммуновоспалительной активности у всех 14 наблюдаемых пациентов. Ежеквартальное программное применение этого режима пульс-терапии у пяти особо терапевтически резистентных пациентов позволило добиться стойкого клинического улучшения при хорошей переносимости лечения.

Наконец, при проведении программной пульс-терапии метилпреднизолоном и МТ в группе, состоящей из 20 больных псориатическим артритом тяжелого течения, рефрактерных к стандартной терапии, по данным В.В. Бадокина и Ю.Л. Корсаковой. [17], наблюдалось значительное уменьшение выраженности воспалительных изменений суставов и системных проявлений заболевания. Это лечение также способствовало преодолению терапевтической резистентности.

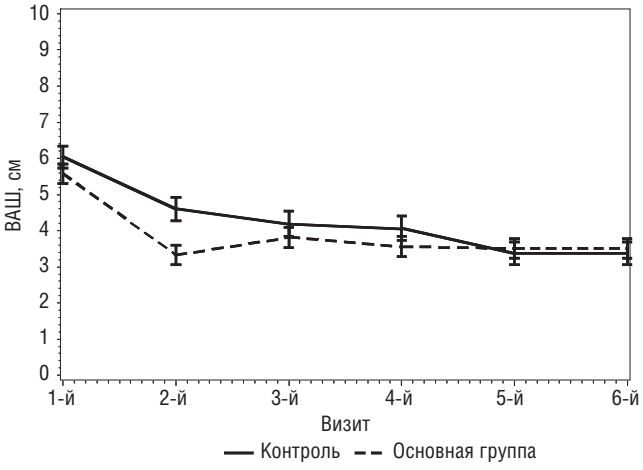


Рис. 4. Оценка тяжести состояния врачом по ВАШ, см

Лишь в единичных случаях наблюдались легкие или среднетяжелые неблагоприятные события, требовавшие временного прерывания терапии.

В этих работах сочетанная пульс-терапия МТ и ГК, как правило, была использована у длительно болеющих пациентов с признаками неэффективности ранее проводимой базисной терапии – как метод преодоления лекарственной резистентности. В нашем исследовании мы попытались сравнить терапевтический потенциал двух различных режимов пульс-терапии в достаточно однородной группе терапевтически «наивных» больных ранним РА.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о достаточно высокой эффективности изучавшихся режимов пульс-терапии, позволяющей быстро подавить активность РА и во многих случаях избегать назначения постоянной системной терапии ГК. Следует отметить преимущество сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном, которая способствовала более быстрой и значимой динамике оцениваемых показателей. При последующем наблюдении различия между группами нивелировались за счет положительной динамики у больных, которым проводилась пульс-терапия только дексаметазоном. Это могло быть связано с накоплением кумулятивной дозы назначавшегося внутрь МТ, эффект которого, по мнению исследователей, появлялся через 2–4 мес от начала терапии.

Кроме того, нивелированию различий могло способствовать более частое использование НПВП и внутрисуставного введения ГК у больных контрольной группы.

Наблюдавшееся нами на фоне сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном снижение потребности в НПВП и локальном введении ГК может способствовать повышению безопасности терапии. В то же время изучавшиеся режимы пульс-терапии не различались по влиянию на темпы рентгенологического прогрессирования РА.

Следует отметить, что проведение сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном способствовало более быстрой реализации терапевтического потенциала МТ, что позволяло оценить его эффективность у большинства пациентов уже к 3-му месяцу терапии. В перспективе это может способствовать более раннему переводу на комбинированную терапию МТ и ГИБП больных РА, не отвечающих адекватно на монотерапию МТ.

Мы не отметили значимых различий в переносимости исследуемых схем терапии. Оба режима интенсификации достаточно легко переносились пациентами.

Заключение

Таким образом, сочетанная пульс-терапия МТ и дексаметазоном явилась эффективной и хорошо переносимой методикой, использование которой позволило в кратчайшие сроки добиться значимого снижения активности РА, ускорить наступление терапевтического эффекта МТ и сократить объем симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD006356.
2. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
3. Van der Veen M.J., Bijlsma J.W. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1993;12:500–5.
4. Weusten B.L.,Jacobs J.W.,Bijlsma J.W. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. Semin Arthr Rheum 1993;23:183–92.
5. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthr Rheum 2007;56:3919–27.
6. Buttgereit F., Brand M.D., Burmester G.R. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. Biochem Pharmacol 1999;58:363–8.
7. Kroot E.J., Huisman M.A. Dexamethasone: an «old new» glucocorticoid on the horizon! J Rheumatol 2006;33:1201.
8. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом тяжелого течения. Тер арх 2002;745:52–7.
9. Furst D.E., Koehnke R., Burmeister L.F. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1989;16:313–20.
10. Gabriel S., Creagan E., O'Fallon W.M. Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenous methotrexate. J Rheumatol 1990;17:460–5.
11. Michaels R.M., Nashel D.G., Leonard A. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1982;25:339–41.
12. Seideman P. Methotrexate – the relationship between dose and clinical effect. Br J Rheumatol 1993;32:751–3.
13. Васильева Е.А., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П. Варианты интенсификации иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2007;2:30–5.
14. Марусенко И.М. Интенсивная терапия при ревматоидном артрите: реальная эффективность или необходимость в отсутствие альтернативы? Совр ревматол 2009;2:29–37.
15. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
16. Dankert T., Nieman F., Rau F. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 1999;38:941–7.
17. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Интенсивная терапия псориатического артрита. I. Влияние на основные синдромы заболевания. Науч-практич ревматол 2006;4:70–9.
18. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М., 2005; 200 с.
19. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита – новые возможности повышения эффективности лечения. Фарматека 2008;6:46–51.

Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии

Р.А. Осипянц, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Рита Александровна Осипянц **pchelka_maya.07@mail.ru**

Contact: Rita Aleksandrovna Osipyants **pchelka_maya.07@mail.ru**

Поступила 28.09.12

Цель – определить значение ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике ранних деструктивных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита (РА) у пациентов с различным возрастом начала болезни.

Материал и методы. Обследовано 100 больных с достоверным диагнозом РА (критерии ACR 1987 г.), которые были рандомизированы на две группы: первую составили пациенты (n=11) с ранним РА (РРА; длительность болезни до 2 лет), вторую (n=35) – больные с длительностью РА более 2 лет (ДтРА). УЗИ кистей (Voluson-i, GE; линейный датчик 4–13 МГц, режим «серой» шкалы) осуществляли исходно и после 6 мес наблюдения. Для оценки прогрессирования деструкции предложен сонографический индекс (УЗ-Эр-10), основанный на двусторонней оценке пяти суставных областей: запястий, II–III пястно-фаланговых и II–III проксимальных межфаланговых суставов. В зависимости от динамики УЗ-Эр-10 темпы развития деструктивного процесса условно разделялись на три категории: 1 – медленная скорость прогрессирования; 2 – средняя скорость прогрессирования; ⩾3 – быстропрогрессирующее течение. Оценивались рентгенологические параметры структурного прогрессирования за 12 мес наблюдения по методу Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты. Частота выявления эрозий при УЗИ в сравнении с рентгенографией была достоверно выше как при РРА, так и при ДтРА ($p<0,05$). У пациентов с РРА, заболевших после 55 лет, наблюдались более значимые исходные и конечные деструктивные изменения по данным общего счета SHS ($p<0,05$) и индекса УЗ-Эр-10 ($p<0,005$), чем у лиц с дебютом РА в более молодом возрасте. У пациентов с РРА, имеющих к 6 мес наблюдения прирост УЗ-ЭР-10 на 3 балла и более, темпы рентгенологического прогрессирования к 12 мес наблюдения были значимо выше, чем при менее выраженной отрицательной динамике данного индекса (Δ общего счета SHS 13,5 [3; 23] и 0 [0; 0] соответственно; $p<0,05$). В группе ДтРА статистически значимых взаимосвязей скорости прогрессирования эрозий по данным УЗИ с динамикой рентгенологических изменений и клинико-лабораторными данными не прослеживалось.

Заключение. УЗИ кистей достоверно чаще выявляет ранние эрозивные изменения в суставах, чем рентгенография, а высокая скорость прогрессирования деструкции по данным УЗИ и дебют болезни после 55 лет ассоциируются с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом у пациентов с РРА.

Ключевые слова: сонографический индекс деструкции, ультрасонография суставов кисти, ревматоидный артрит, рентгенологическое прогрессирование структурных изменений.

EVALUATION OF THE STRUCTURAL CHANGES OF THE HAND JOINTS AND THE RATES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PROGRESSION ACCORDING TO ULTRASOUND DATA

R.A. Osipyants, D.E. Karateev, E.Yu. Panasyuk, G.V. Lukina, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.N. Aleksandrova, A.V. Volkov, E.L. Nasonov

Objective: to define the significance of ultrasonography (USG) in the diagnosis of early destructive changes in the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis (RA) progression in patients at different ages of disease onset.

Subjects and methods. 100 patients with a valid RA diagnosis (American College of Rheumatology (ACR) 1987 criteria were examined. They were divided into 2 groups: 1) 11 patients with an early RA history of less than 2 years (ERA); 2) 35 patients with a RA history of over 2 years (LRA). Hand USG (Voluson-i GE; a 4-13-MHz linear probe; gray scale mode) was carried out at baseline and after 6-month follow-up. A sonographic index (US-Er-10) based on the bilateral evaluation of 5 articular areas, such as wrinkles, second-to-third metacarpophalangeal (MCP) and second-to-third proximal interphalangeal (PIP) joints, was proposed to evaluate the progression of destruction. According to US-Er-10 changes, the rates of development of the destructive process were arbitrarily separated into three categories: 1) slow progression rate; 2) moderate progression rate; 3) a rapidly progressive course. The X-ray parameters of structural progression were estimated at 12-month follow-up, by employing the Sharp method modified by van der Heide (SHS).

Results. The USG versus X-ray detection rate of erosions was significantly higher in both ERA and LRA ($p < 0.05$). The ERA patients who had fallen ill after 55 years of age were found to have more significant baseline and final destructive changes according to a total SHS score ($p < 0.05$) and US-Er-10 index ($p < 0.005$) than those with RA onset at a younger age. In the ERA patients in whom US-Er-10 increased by three points or more at 6-month follow-up, the rates of X-ray progression at 12 months were significantly higher than those with less pronounced negative changes in this index (Δ total SHS score of 13.5 [3-23] and 0 [0-0], respectively; $p < 0.05$). The LRA group displayed no statistically relationships between the USG rate of erosion progression and the time course of X-ray changes and laboratory evidence.

Conclusion. Hand USG reveals early erosive joint changes significantly more frequently than X-ray study and the high progression rate of destruction according to USG and the disease with onset after 55 years of age are associated with its severer course and poor prognosis in patients with ERA.

Key words: sonographic destruction index, hand joint ultrasonography, rheumatoid arthritis, X-ray progression of structural changes.

Среди актуальных проблем современной ревматологии ревматоидный артрит (РА) занимает особое место в силу его возрастающей социально-экономической значимости и отчетливой тенденции к ранней инвалидизации пациентов.

Основной постулат современной концепции ведения больных РА – максимально ранняя диагностика и раннее начало активной терапии, направленной на предотвращение структурных повреждений и сохранение высокого качества жизни пациентов [1, 2].

Полиморфизм клинической картины и темпов прогрессирования определяет трудности диагностики РА и необходимость ранней верификации предикторов неблагоприятного течения болезни [3].

К факторам риска быстрого прогрессирования РА относят возраст дебюта болезни, высокую активность воспалительного процесса, наличие ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), позитивность по HLA-DRB1*04, неэффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в течение 6 мес и эрозивные изменения на рентгенограммах или по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4–8].

Вопрос о том, какие из маркеров неблагоприятного прогноза имеют наиболее тесную связь с показателями рентгенологического прогрессирования, остается открытым.

По мнению одних авторов [9], структурное повреждение суставов имеет место даже при нормальных значениях острофазовых показателей. Другими авторами [10] отмечено, что у пациентов с числом припухших суставов (ЧПС) ⩾1 независимо от лабораторных данных наблюдаются более высокие показатели рентгенологического прогрессирования, чем у лиц с высокой лабораторной активностью, но не имеющих клинически пораженных суставов. Показано также, что повышенные СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) являются наиболее значимыми предикторами прогрессирования деструкции [11]. В то же время клиническая оценка суставов достаточно субъективна и не всегда достоверна, поскольку результаты могут широко варьировать в зависимости от опыта исследователя [12].

Рентгенологическое исследование суставов кистей и стоп – традиционный и хорошо стандартизованный метод верификации диагноза РА, мониторинга течения болезни и эффективности проводимой терапии [13]. Однако стандартная рентгенография обладает низкой чувствительностью для диагностики ранних структурных изменений суставов [14, 15].

В последние годы внимание клиницистов обращено к «новым» инструментам визуализации, таким как МРТ и ультразвуковое исследование (УЗИ), способным идентифицировать ранние признаки деструкции [16, 17].

Применение МРТ значительно расширяет возможности ранней диагностики РА и прогнозирования тяжелого деструктивного процесса в суставах [18]. Но высокая стоимость и наличие противопоказаний (инородные металлические тела, кардиостимуляторы, искусственные клапаны сердца, помпы для введения инсулина, активируемые действием магнита, и др.) могут ограничивать ее использование у определенной категории пациентов. В то же время модернизация оборудования, расширение образовательных программ и ценовая доступность УЗИ обеспечивают благоприятные условия широкого внедрения данного метода в клиническую практику.

Цель работы – определить значение УЗИ в диагностике ранних деструктивных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования РА у пациентов с различным возрастом начала болезни.

Материал и методы

Обследовано 100 больных (86 женщин и 14 мужчин) с достоверным диагнозом РА (критерии Американской

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа (n=100)	РРА (n=17)	ДтРА (n=83)
Возраст, годы	53 [45; 58]	47 [39; 60]	54 [46; 58]
Возраст дебюта болезни, годы	44 [33; 51]	46 [38; 59]	42 [32; 50]
Женщины, %	86	65	90
Длительность болезни, мес	84 [46; 162]	18 [12; 24]	108 [66; 180]***
Серопозитивность:			
РФ, %	82	71	84
АЦЦП, %	87	77	92
ЧБС (из 28)	14 [9; 19]	14 [11; 16]	15 [9; 19]
ЧПС (из 28)	15 [11; 18]	13 [10; 15]	15 [11; 18]
Активность РА по DAS28-СРБ, %:			
умеренная	19	18	19
высокая	81	83	81
DAS28-СРБ, баллы	6 [5,5; 7]	6 [5,3; 7]	6,2 [5,4; 7]
СРБ, мг/л	30 [14; 65]	50 [25; 79]	28 [14; 55]
Боль по ВАШ, см	6 [5; 7,5]	6,5 [5; 7,5]	5 [5; 7,5]
Рентгенологическая стадия, %:			
I	1	6	0
II	30	59	24
III	58	29	64**
IV	11	6	1

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: ЧБС – число болезненных суставов; значения представлены медианой, в скобках – 25-й; 75-й перцентили, если не указано иначе; *p<0,05, **p⩽0,005, ***p<0,0001, критерий Манна–Уитни.

коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.), последовательно поступивших в ФГБУ «НИИР» РАМН в 2009–2011 гг. Возраст пациентов составил 53 [45; 58] года (медиана [25-й; 75-й перцентили]), длительность болезни – 84 [46; 162] мес. Большинство больных были серопозитивны по РФ (82%), АЦЦП (87%) и имели высокую активность РА (медиана DAS28-СРБ 6 [5,5; 7]) (табл. 1).

В связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП все пациенты получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): тоцилизумаб (ТЦЗ; Актемра) – гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к рецепторам ИЛ6 (n=44); инфликсимаб (Ремикейд) – химерные мАТ к фактору некроза опухоли α (ФНОα; n=7); ритуксимаб (Мабтера) – химерные мАТ к CD20-антигену В-лимфоцитов (n=27); абатацепт (Оренсия) – ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов (n=22).

В зависимости от давности заболевания больные были рандомизированы на две группы: первую (n=17) составили пациенты с ранним РА (РРА; длительность болезни до 2 лет), вторую (n=83) – больные с длительно текущим РА (ДтРА; длительность более 2 лет).

Клиническое исследование включало подсчет ЧБС и ЧПС, оценку утренней скованности, определение индекса Ричи, общую оценку состояния здоровья пациентом (ООЗП) и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, см). Активность воспалительного процесса определялась с помощью индекса DAS28-СРБ.

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия), содержание АЦЦП – иммунохемилюминесцентным методом (COBAS e 411 Hitachi, Roche).

УЗИ кистей (Voluson-i, GE; мультичастотный линейный датчик 4–13 МГц) осуществлялось в режиме «серой» шкалы исходно и после 6 мес наблюдения с целью мониторинга деструктивных изменений суставов. Дефект костной ткани, визуализируемый в двух перпендикулярных проекциях сканирования, шириной более 2 мм и глубиной более 1 мм, расценивался как эрозия (см. рисунок) [19]. Для удобства динамической оценки структурных изменений нами был предложен сонографический индекс (УЗ-Эр-10) наиболее часто поражаемых суставов кисти, включающий двустороннюю оценку кортикального слоя пяти суставных областей: запястий (лучезапястный и межзапястные суставы), II–III пястно-фаланговых (ПФС) и II–III проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС).

Эрозивные изменения оценивали в баллах согласно числу пораженных суставов (0–10 баллов). Прирост счета УЗ-Эр-10 к 6 мес наблюдения на 1 балл и более свидетельствовал о прогрессировании деструкции.

В зависимости от динамики УЗ-Эр-10 темпы развития деструктивного процесса условно разделялись на три категории: 1 – низкая скорость прогрессирования; 2 – средняя скорость прогрессирования; ⩾3 – быстропрогрессирующее течение.

Рентгенографию кистей и стоп проводили в прямой проекции с оценкой стадии по Steinbrocker и определением показателей структурного прогрессирования (суммарного счета эрозий и общего показателя рентгенологического прогрессирования суставов) по методу Sharp в модификации van der Heijde (SHS; 1989) [20] за 12 мес наблюдения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Переменные представлялись в виде медианы с указанием в скобках верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность изменений внутри групп определяли при помощи критерия Уилкоксона, при сравнении групп использовали t-тест Стьюдента, критерий Манна–Уитни. Достоверными считались результаты при $p<0,05$.

Результаты

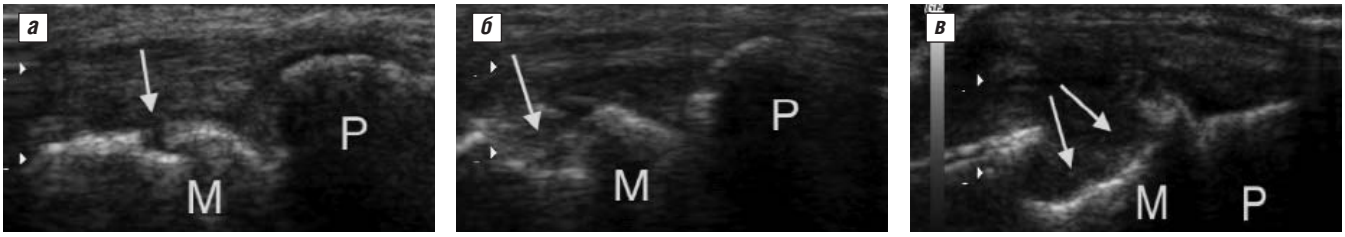
При анализе клинической характеристики пациентов с РРА и ДтРА статистически значимых различий по клинико-лабораторным маркерам воспаления выявлено не было. В группе РРА уровень СРБ был несколько выше, чем при ДтРА (50 [25; 79] и 28 [14; 55] мг/л соответственно; $p>0,05$), однако эти различия недостоверны (см. табл. 1).

Эрозии костей при рентгенологическом исследовании диагностированы в 87%, а при УЗИ – в 99% случаев ($p<0,001$). Частота выявления эрозий по данным сонографии, в сравнении с рентгенографией, была достоверно выше как при РРА: 94% (n=16) и 59% (n=10) соответственно ($p<0,05$), так и при ДтРА: 100% (n=83) и 93% (n=77) соответственно ($p<0,05$).

При УЗИ деструктивные изменения в 97% случаев наблюдались в суставах запястий, в 96% – в ПФС и только в 70% – в ПМФС. Установлено топическое преобладание деструктивного процесса во II ПФС и III ПМФС (82 и 47,9%).

Динамика индекса прогрессирования отражена в табл. 2. Так, в общей группе пациентов через 6 мес наблюдения выявлен статистически значимый прирост счета эрозий с 5 [3,5; 7] до 7 [5; 9] ($p<0,001$). В группе РРА скорость прогрессирования была достоверно выше, чем при ДтРА: медиана увеличения УЗ-Эр-10 составила соответственно 3 [2; 4] и 1 [1; 2] ($p<0,001$).

В целом мониторинг УЗ-Эр-10 показал прогрессирование эрозивных изменений в 78% случаев (n=78).



Сонограммы II ПФС у пациентов с различной длительностью РА (а – 18 мес, б – 84 мес, в – 228 мес). М – головка пястной кости; Р – основание проксимальной фаланги; стрелками обозначены эрозии костей

При этом низкая скорость прогрессирования (ΔУЗ-Эр-10=1) отмечалась у 26 (33%) больных, средняя (ΔУЗ-Эр-10=2) – у 29 (37,2%), и у 23 (29,5%) наблюдалось быстропрогрессирующее течение (ΔУЗ-Эр-10⩾3).

У 36 больных, получавших ТЦЗ в течение 6 мес, отдельно была проведена рентгенологическая оценка структурных изменений в суставах по методу SHS.

По данным счета эрозий прогрессирование деструкции зафиксировано в 13 случаях, при анализе общего счета SHS – в 15 (медиана дельты счета эрозий составила 0 [0; 3] и 0 [0; 13,5] соответственно).

При РРА пациенты с началом болезни после 55 лет имели достоверно более выраженные исходные и конечные деструктивные изменения по результатам определения общего счета SHS и УЗ-Эр-10, чем лица с дебютом РА в более молодом возрасте (табл. 3). При этом у большинства из них отмечалось быстрое прогрессирование деструкции по данным сонографии, о чем свидетельствует прирост УЗ-Эр-10 на 3 [2; 4] балла за 6 мес наблюдения. В группе ДтРА подобных различий не наблюдалось.

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с быстрым прогрессированием деструкции и, предположительно, неблагоприятным прогнозом болезни. Быстропрогрессирующее течение РА в первой группе наблюдалось у 10, во второй – у 13 больных. У пациентов с РРА, имеющих к 6 мес наблюдения прирост УЗ-Эр-10 на 3 балла и более, отмечались достоверно более быстрые темпы рентгенологического прогрессирования деструкции к 12 мес ($p<0,05$), а также более высокие значения РФ ($p=0,01$) и АЦЦП ($p<0,05$), чем у больных с менее выраженной отрицательной динамикой данного показателя. В группе ДтРА статистически значимых взаимосвязей скорости прогрессирования по данным УЗИ с динамикой рентгенологических признаков деструкции и клинических и лабораторных изменений не прослеживалось.

Дополнительно проведенный корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь индекса УЗ-Эр-10 с рентгенологической стадией РА по Steinbrocker ($n=109$; $r=0,379$; $p<0,0001$), исходными и конечными показателями счета SHS: счет эрозий ($n=41$; $r=0,503/0,541$; $p<0,001$); общий счет ($n=36$; $r=0,597/0,614$; $p<0,0001$).

Обсуждение

Один из основных патологических признаков РА – эрозии костей, наличие которых учитывается при проведении диагностики, мониторинга и определении прогноза. Раннее развитие эрозивных изменений в суставах ассоциируется с высоким риском прогрессирования и плохим прогнозом болезни [1, 7, 21].

Пациенты, имеющие высокий риск прогрессирования РА, обычно нуждаются в более агрессивной терапии. Для лечения данной категории больных с успехом могут использоваться ГИБП, которые способны эффективно подавлять клиническую активность и замедлять развитие структурных изменений в суставах [22].

Современная сонодиагностика, обладая достаточной чувствительностью и специфичностью в оценке начального эрозивного процесса, может стать одним из доступных методов ранней верификации пациентов с неблагоприятным прогнозом болезни, требующих назначения активной терапии [14, 23, 24].

Значение УЗИ в диагностике костных эрозий при РА известно еще с 1988 г. [25]. Спустя десятилетие R. Wakefield и соавт. [16], применив МРТ в качестве «золотого стандарта» при исследовании 100 пациентов с РА (40% из которых имели давность болезни <12 мес), показали, что по сравнению со стандартной рентгенографией сонография выявляет в 6,5 раза больше эрозий в ранней стадии РА и в 3,4 раза – при длительности болезни свыше 2 лет. Авторами установлено, что чувствительность рентгенодиагностики, УЗИ и МРТ составила 19; 42 и 68%, а специфичность указанных методов – 100; 91 и 96% соответственно.

В нашей работе при обследовании 100 пациентов с активным РА показано достоверное превосходство УЗИ в верификации деструктивного процесса в суставах кистей. У больных с РРА УЗИ позволяло выявлять эрозивные изменения почти вдвое чаще, чем рентгенография (в 94 и 59% соответственно; $p<0,05$).

Вероятно, вариабельность результатов исследований, касающихся частоты выявления эрозий при РА, может быть обусловлена подбором обследованных групп с различными клинико-демографическими характеристиками и серологическим статусом.

Сонографическая оценка эрозивного процесса в нашей когорте больных продемонстрировала развитие деструкции во II ПФС и III ПМФС уже на ранней стадии болезни, что подтверждает необходимость исследования этих структур для оценки эрозивных изменений по УЗ-Эр-10.

Несмотря на активную работу экспертов-ревматологов из комитета мышечно-скелетной сонографии Европейской антиревматической лиги (EULAR), единой стандартизованной системы оценки выявляемого при УЗИ структурного повреждения суставов не существует. Предложены различные методы количественной и полуколичественной оценки регистрации эрозивных изменений [26–29].

Существуют также сонографические индексы, включающие различные комбинации суставов (от 1 до 78) [29–33], которые нацелены, прежде всего, на оценку воспалительного субстрата, динамику проводимой терапии и верификацию критериев ремиссии РА.

Значение УЗИ для мониторинга эрозивного процесса и прогнозирования рентгенологических изменений пока до конца не изучено.

Таблица 2 Динамика сонографических показателей структурного прогрессирования деструкции суставов

УЗ-Эр-10	Общая группа (n=100)	РРА (n=17)	ДтРА (n=83)	Критерий Манна–Уитни
Исходно	5 [3,5; 7]	3 [3; 4]	6 [4; 8]	p<0,01
Через 6 мес	7 [5; 9]	7 [5; 9]	7 [5; 9]	p>0,05
Дельта	2 [1; 2]*	3 [2; 4]*	1 [1; 2]*	p<0,001

Примечание. УЗ-ЭР-10 – сонографический индекс эрозий доминирующей кисти. *p<0,001, тест Вилкоксона.

Таблица 3 Взаимосвязь возраста начала болезни с показателями структурного прогрессирования по данным инструментальных методов визуализации, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	РРА (n=17)			ДтРА (n=83)		
	Возраст дебюта РА					
	⩾55 (n=5)	<55 (n=12)	p	⩾55 (n=5)	<55 (n=78)	p
Возраст, годы	64 [64; 70]	44 [34; 47]	⩽0,001	67 [66; 70]	53 [45; 57]	<0,001
Возраст дебюта РА, годы	62 [61; 63]	42 [32; 46]	<0,01	61 [57; 62]	42 [31; 49]	<0,001
Длительность РА, мес	12 [8; 24]	21 [12; 24]	СН	60 [48; 114]*	108 [72; 180]	<0,05
Счет эрозий SHS-0, баллы	6 [2; 7]	0 [0; 1]	0,068	15 [15; 15]	19 [2; 51]	СН
Счет эрозий SHS-1	7 [2; 25]	0 [0; 1]	0,059	15 [15; 15]	20 [4; 64]	СН
Δ счета эрозий SHS	0 [0; 19]	0 [0; 0]	СН	0 [0; 0]	0 [0; 5]	СН
Общий счет SHS-0, баллы	82 [53; 104]	14 [9; 20]	<0,05	123 [123; 123]	78 [56; 131]	СН
Общий счет SHS-1	82 [53; 129]	15 [9; 35]	<0,05	123 [123; 123]	98 [64; 180]	СН
Δ общего счета SHS	0 [0; 25]	0 [0; 6]	СН	0 [0; 0]	0 [0; 16]	СН
УЗ-Эр-10-0	7 [5; 7]	3 [3; 3,5]	<0,005	6 [5; 6]	6 [4; 8]	СН
УЗ-Эр-10-1	10 [8; 10]	6 [5; 7,5]	<0,01	7 [7; 7]	7 [5; 9]	СН
Δ УЗ-Эр-10	3 [2; 3]	3 [1; 3,5]	СН	2 [1; 2]	1 [0; 2]	СН

Примечание. SHS-0 – исходные показатели рентгенологического прогрессирования по методу Sharp в модификации van der Heijde; SHS-1 – показатели рентгенологического прогрессирования по методу Sharp в модификации van der Heijde за 12 мес наблюдения; УЗ-Эр-10-0 – исходные показатели сонографического индекса эрозий доминирующей кисти; УЗ-Эр-10-1 – показатели сонографического индекса эрозий доминирующей кисти через 6 мес наблюдения; СН – различия статистически недостоверны.

В настоящей работе мы попытались определить связь между динамикой сонографических и рентгенологических признаков структурного повреждения. В основе предлагаемого нами индекса – количественная оценка результатов УЗИ семи областей (German US7 score) доминирующих кисти и стопы (суставы запястья, II–III ПФС, II–III ПМФС и II, V плюснефаланговые суставы – ПлФС), отражающая активность заболевания и эффективность терапии у пациентов с воспалительными артропатиями [29].

Результаты оценки развития структурных нарушений по УЗ-Эр-10 тесно коррелировали с динамикой рентгенологических изменений у больных с РРА.

Полученные результаты позволяют рассматривать увеличение УЗ-Эр-10 ⩾3 как потенциальный маркер неблагоприятного прогноза болезни. Корреляции между показателями структурного прогрессирования, диагностированного по данным обоих методов визуализации, указывают на способность сонографии выявлять ранние деструктивные изменения. Таким образом, УЗИ кистей, выполненная в первые 6 мес болезни, может помочь в идентификации пациентов, нуждающихся в более агрессивной терапевтической стратегии.

Сходные данные о возможностях мониторинга деструктивного процесса в суставах с помощью УЗИ и взаимосвязи его результатов с показателями рентгенологического прогрессирования были продемонстрированы в ряде работ зарубежных авторов [34, 35], в частности, в многоцентровом французском исследовании [35], в котором изучалась информативность сонографического индекса, основанного на исследовании 6 суставов (II, V ПФС и V ПлФС с обеих сторон) у больных ранним артритом (126 из когорты ESPOIR, с длительностью болезни 103 дня).

Весомым фактором, влияющим на прогрессирование деструкции у наших пациентов, явился возраст начала РА. Полученные нами результаты подтверждают тот факт, что начало РА в пожилом возрасте является одним из предикторов неблагоприятного прогноза заболевания. Наши наблюдения согласуются с данными исследования отечественных ревматологов [36], проведенного еще в 80-х годах прошлого столетия, где было показано, что ранние эрозивные изменения в течение первого года болезни развиваются у 80% пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что УЗИ кистей достоверно чаще выявляет ранние эрозивные изменения в суставах, чем рентгенография, дебют болезни после 55 лет ассоциируется с быстрым прогрессированием деструкции, более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом у пациентов с РРА. Вероятно, использование количественной оценки деструктивных изменений при помощи УЗИ может стать одним из доступных способов ранней верификации у пациентов с быстропрогрессирующим течением РА, нуждающихся в агрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Smolen J., Aletaha D., Bijsma J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:613–7.
3. Каратеев Д.Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита. Совр ревматол 2010;2:37–42.
4. Smolen J.S., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthr Rheum 2006;54:702–10.
5. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер арх 2004;12:64–8.
6. Emery P., McInnes I., van Vollenhoven R., Kraan M. Clinical

identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008;47:392–8.
7. Van der Heijde D.M., van Riel P.L., van Leeuwen M.A. et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. Br J Rheumatol 1992;31:519–25.
8. Quinn M.A., Conaghan P., O'Connor P. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. Arthr Rheum 2005;52:27–35.
9. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:2958–67.
10. Aletaha D., Alasti F., Smolen J. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. Ann Rheum Dis 2011;70:1975–80.
11. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1477–85.
12. Klinkhoff A.V., Bellamy N., Bombardier C. et al. An experiment in reducing interobserver variability of the examination for joint tenderness. J Rheumatol 1988;15:492–4.
13. Sharp J., Bluhm G., Brook A. et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1985;28:16–24.
14. Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. Arthritis of the finger joints. A comprehensive Approach Comparing Conventional Radiography, Scintigraphy, Ultrasound, and Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Arthr Rheum 1999;42:1232–45.
15. Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Berthelot J. et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. J Rheumatol 2001;28:2603–7.
16. Wakefield R., Gibbon W., Conaghan P. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthr Rheum 2000;43:2762–70.
17. Szkudlarek M., Narvestad E., Klarlund M. et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. Arthr Rheum 2004;50:2103–12.
18. Dohn U., Ejbjerg B., Hasselquist M. et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. Arthr Res Ther 2008;10:25.
19. Hammer H., Haavardsholm E., Boyesen P. et al. Bone erosions at the distal ulna detected by ultrasonography are associated with structural damage assessed by conventional radiography and MRI: a study of patients with recent onset rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009;48:1530–2.
20. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 2000;27:261–3.
21. Smolen J., Aletaha D., Grisar J. et al. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? Arthr Res Ther 2008;10:208.
22. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп.М.: Практическая медицина, 2009;302 с.
23. Magnani M., Salizzoni E., Mule R. et al. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22:743–8.
24. Lopez-Ben R., Bernreuter W., Moreland L., Alarcon G. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: A comparison to routine radiographs of the hands and feet. Skeletal Radiol 2004;33:80–4.
25. De Flaviis J., Scaglione P., Nessi R. et al. Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis. Acta Radiol 1988;29:457–60.
26. Bajaj S., Lopez-Ben R., Oster R., Alarcon G. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: A prospective longitudinal study. Skeletal Radiol 2007;36:123–8.
27. Scheel A., Hermann K., Ohrndorf S. et al. Prospective 7-year follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. Ann Rheum Dis 2006;66:595–600.
28. Szkudlarek M., Klarlund M., Narvestad E. et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: A comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. Arthr Res Ther 2006;52:8.
29. Backhaus M., Ohrndorf S., Kellner H. et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. Arthr Rheum (Arthr Care Res) 2009;61:1194–201.
30. Kawashiri S.-Y., Kawakami A., Iwamoto N. et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; doi: 10.1093/rheumatology/keq415.
31. Prevoo M., van't Hof M., Kuper H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1995;38:44–8.
32. Scire C., Montecucco C., Codullo V. et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. J Rheumatol 2009;48:1092–7.
33. Hammer H., Kvien T. Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: All different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2011;13:78.
34. Chary-Valckenaere I., Sommier J., Michel-Batot C. et al. Erosion and joint space narrowing in RA: proposition for a new semiquantitave score (ScuSST: Scoring by UltraSound Structural Total) [abstract]. Arthr Rheum 2006;54(Suppl):139.
35. Funck-Brentano T., Etchepare F., Joulin S. et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. J Rheumatol 2009;48:1515–9.
36. Иевлева Л.В., Сатыбалдыев А.М. Особенности ревматоидного артрита, начавшегося у лиц в возрасте 50 лет и старше. В кн.: Ревматоидный артрит. Под ред. члена-корр. АМН СССР проф. В.А.Насоновой (СССР) и проф. В. Лайне (Финляндия). М.: Медицина, 1983.

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара

Н.А. Мухин, П.И. Новиков, С.В. Моисеев, Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Е.Н. Семенкова, В.В. Фомин, С.В. Гуляев, Т.Н. Краснова, Л.А. Стрижаков, Т.Н. Янушкевич, В.В. Панасюк, Н.В. Никифорова, С.В. Рощупкина, Ю.Д. Сорокин, А.Д. Мешков, Л.В. Дубровская, Е.С. Жабина, С.А. Парфенова, Е.И. Кузнецова, И.А. Лопатина

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Контакты: Сергей Валентинович Моисеев **clinpharm@mtu-net.ru**

Contact: Sergey Valentinovich Moiseyev **clinpharm@mtu-net.ru**

Поступила 12.11.12

Возможности современной терапии ревматических заболеваний (РЗ) в настоящее время значительно расширились, в первую очередь благодаря использованию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).
Цель – оценка краткосрочной эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с различными РЗ.
Материал и методы. В исследование включали всех пациентов с РЗ, получавших ГИБП: ритуксимаб (РТМ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб, этанерцепт, тоцилизумаб, абатацепт – в 2009–2012 гг. Эффективность и безопасность лечения оценивали через 6 мес. На основании параметров, специфических для конкретных заболеваний (например, BVAS, DAS28, BASDAI), эффект ГИБП определяли как «ремиссию», «улучшение» и «отсутствие ответа».
Результаты. В исследование были включены 107 пациентов (49 мужчин и 58 женщин; средний возраст 41,5 года) с ревматоидным артритом (n=34), АНЦА-ассоциированными васкулитами (n=34), системной красной волчанкой (n=16), криоглобулинемическим васкулитом (n=11), анкилозирующим спондилоартритом (n=8), системными васкулитами с поражением артерий крупного калибра (n=6) и другими РЗ. Во всех случаях имело место тяжелое течение системного аутоиммунного заболевания, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии. Чаще всего применяли РТМ (n=66) и ИНФ (n=31). Высокая частота назначения РТМ объясняется тем, что этот препарат получали все пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, системной красной волчанкой и криоглобулинемическим васкулитом, которые в целом составили более половины больных, включенных в исследование. Подавляющее большинство из них получали ГИБП впервые. На фоне лечения в 62 случаях (57,9%) была достигнута ремиссия и в 42 (39,3%) – улучшение. У 22 (20,6%) пациентов наблюдались легкие или умеренно выраженные, у 6 (5,6%) – тяжелые нежелательные реакции.
Заключение. Лечение ГИБП обеспечивает значительное улучшение у значительной части больных с различными РЗ, не ответивших на стандартную иммуносупрессивную терапию.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), биологические препараты, ритуксимаб.

EVALUATION OF THE SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF BIOLOGICAL AGENTS IN DIFFERENT RHEUMATIC DISEASES: A MULTIDISCIPLINARY THERAPEUTIC HOSPITAL'S EXPERIENCE

N.A. Mukhin, P.I. Novikov, S.V. Moiseev, T.M. Ignatova, L.V. Kozlovskaya, E.N. Semenkova, V.V. Fomin, S.V. Gulyaev, T.N. Krasnova, L.A. Strizhakov, T.N. Yanushkevich, V.V. Panasyuk, N.V. Nikiforova, S.V. Roshchupkina, Yu.D. Sorokin, A.D. Meshkov, L.V. Dubrovskaya, E.S. Zhabina, S.A. Parfenova, E.I. Kuznetsova, I.A. Lopatina

There has been a substantial expansion in the possibilities of current therapy for rheumatic diseases (RD) primarily due to the use of genetically engineered biological agents (GEBA).
Objective: to evaluate the short-term efficacy and safety of GEBA in patients with different RD.
Subjects and methods. The trial included all RD patients receiving GEBA: rituximab (RTM), infliximab (INF), adalimumab, etanercept, tocilizumab, abatacept in 2009–2012. Therapeutic efficiency and safety were evaluated 6 months later. The effect of GEBA was determined as "remission", "improvement", and "no response", by using the parameters peculiar to specific diseases (such as BVAS, DAS28, BASDAI).
Results. The trial enrolled 107 patients (49 men and 58 women; mean age 41.5 years) with rheumatoid arthritis (n=34), ANCA-associated vasculitis (n = 34), systemic lupus erythematosus (n=16), cryoglobulinemic vasculitis (n=11), ankylosing spondyloarthritis (n = 8), systemic vasculitis with large artery involvement (n=6), and other RD. All the cases showed severe systemic autoimmune disease refractory to standard immunosuppressive therapy. RTM (n=66) and INF (n = 31) were most frequently used. The high rate of RTM prescription was due to the fact that this drug was given to all patients with ANCA-associated vasculitis, systemic lupus erythematosus, and cryoglobulinemic vasculitis who totaled more than half of the patients included into the trial. The vast majority of them received GEBA for the first time. After the treatment, there was remission in 62 (57.9%) and improvement in 42 (39.3%) cases. Mild or moderate adverse reactions were observed in 22 (20.6%) patients and severe ones were seen in 6 (5.6%).
Conclusion. GEBA therapy ensures a significant improvement in a substantial proportion of patients with different RD refractory to standard immunosuppressive therapy.
Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener), biological agents, rituximab.

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в лечении ревматических заболеваний (РЗ) благодаря разработке и внедрению различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Все они воздействуют на конкретные молекулярные мишени (цитокины, антигены на поверхности клеток иммунной системы и др.) и позволяют в значительной степени персонифицировать проводимую терапию. По результатам клинических исследований, в настоящее время ГИБП занимают важное место в лечении ревматоидного артрита (РА) и других РЗ. Основным показанием к их назначению считается недостаточная эффективность или плохая переносимость глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2–4]. Для некоторых заболеваний (в первую очередь, РА) использование ГИБП основывается на результатах крупных многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований, имеются практические рекомендации и алгоритмы, основанные на принципах доказательной медицины. В других случаях положительный опыт включает только отдельные клинические наблюдения или серии случаев, а крупные исследования либо затруднены по техническим причинам, либо дают противоречивые результаты [5].

Наиболее широкое распространение получили ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Их эффективность установлена при РА, анкилозирующем спондилите (АС), болезни Крона и других заболеваниях. Важной мишенью являются В-лимфоциты, которые играют важную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов, РА. Моноклональные антитела (мАТ) к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимаб – РТМ) зарегистрированы для лечения РА и ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов в США и Европе. Кроме того, белимумаб, взаимодействующий с BLyS, стал единственным новым препаратом за последние 50 лет, который был одобрен для использования при СКВ. Для лечения РА сегодня применяют также тоцилизумаб (ТЦЗ; мАТ к рецепторам интерлейкина 6 – ИЛ6) и абатацепт (АБЦ), блокирующий взаимодействие CD80/CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток и CD28 на наивных Т-клетках. В настоящее время многие препараты находятся на разных стадиях изучения. Не вызывает сомнения, что в ближайшие годы список ГИБП будет расширяться.

Целью настоящего проспективного неконтролируемого исследования было изучение краткосрочной эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с различными РЗ.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с РЗ, госпитализированные в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева в 2009–2012 гг. и получавшие ГИБП: РТМ, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), ТЦЗ, АБЦ. Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев и при необходимости подтверждали морфологически. ГИБП назначали в соответствии со стандартными схемами лечения. Контрольные исследования после выписки из стационара проводили не реже одного раза в 3 мес.

Эффективность и безопасность ГИБП оценивали через 6 мес после начала лечения. Для оценки статуса больных применяли параметры, специфические для конкретных заболеваний, например BVAS (Бирмингемский индекс активности васкулита) – для системных васкулитов, DAS28 – для РА, BASDAI – для АС. При оценке эффективности лечения выделяли «ремиссию», «улучшение» и «отсутствие ответа». Под ремиссией понимали отсутствие признаков активности системного заболевания при снижении дозы ГК, под улучшением – уменьшение числа пораженных органов или систем и/или снижение тяжести поражения. Например, для РА ремиссия определялась согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR), а улучшение регистрировалось при наличии 20% ответа по критериям ACR. Для системных васкулитов под ремиссией понимали значение BVAS=0 при снижении дозы ГК, под улучшением – снижение BVAS по крайней мере на 50% по сравнению с исходным значением.

При оценке безопасности тяжелыми считали нежелательные реакции (НР), которые были причиной смерти, непосредственно угрожали жизни, приводили к необходимости госпитализации или увеличению ее продолжительности.

Дизайн исследования не предполагал тестирование какой-либо гипотезы, использовались стандартные методы описательной статистики.

Результаты

В исследование вошли 107 пациентов (49 мужчин и 58 женщин). Средний возраст составил 41,5 года (от 18 лет до 81 года). Основными показаниями к назначению ГИБП (табл. 1) были РА (n=34), АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=27): гранулематоз с полиангиитом (Вегенера; n=24), микроскопический полиангиит (n=2) и эозинофильный гранулематоз и полиангиит (Черджа–Строс; n=1), СКВ (n=16) и криоглобулинемический васкулит (n=11). Длительность заболевания к моменту назначения ГИБП составляла от 4 мес до 44 лет. У всех больных отмечалась недостаточная эффективность или плохая переносимость стандартной иммуносупрессив-

Таблица 1 Характеристика пациентов

Диагноз	Число пациентов
Ревматоидный артрит	34
АНЦА-ассоциированные васкулиты:	27
– гранулематоз с полиангиитом (Вегенера),	24
– микроскопический полиангиит,	2
– эозинофильный гранулематоз с полиангитом (Черджа–Строс)	1
СКВ	16
Криоглобулинемический васкулит	11
АС	8
Артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит	6
Болезнь Шегрена	2
Уртикарный васкулит	1
Рецидивирующий полихондрит	1
Псориатический артрит	1
Всего	107

Таблица 2 Частота применения ГИБП в исследовании

Название препарата	Число пациентов
РТМ	69
ИНФ	33
ТЦЗ	5
АДА	4
АБЦ	2
ЭТЦ	2
Всего	115*

Примечание. * – у трех пациентов применялось последовательно два ГИБП (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ, АДА → РТМ).

ной терапии. Среди ГИБП чаще всего применяли РТМ (n=66) и ИНФ (n=31; табл. 2). Высокая частота лечения РТМ определялась тем, что этот препарат назначали всем пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами, СКВ и криоглобулинемическим васкулитом, которые в целом составили более половины больных, включенных в настоящее исследование. Подавляющее большинство пациентов получали ГИБП впервые. Только у трех больных последовательно применяли два ГИБП (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ, АДА → РТМ). Основанием для замены препарата была неэффективность предыдущей терапии.

Ремиссия была достигнута у 62 (57,9%) и улучшение – у 42 (39,3%) больных (табл. 3). На лечение не ответили только 3 (2,8%) пациента. В задачи настоящего исследования не входил анализ отдаленных исходов, однако можно констатировать высокую частоту рецидивов после прекращения лечения. Через 3–12 мес после отмены препарата рецидив развился у 18 (58,1%) из 31 пациента. При этом возобновление терапии ГИБП позволило в большинстве случаев повторно добиться ремиссии.

Переносимость ГИБП была удовлетворительной. У 22 (20,6%) пациентов были отмечены легкие или умеренно выраженные НР, в том числе сосудистые реакции при введении (n=8), гриппоподобный синдром (n=4), легкая или умеренная лейкопения (n=4), нетяжелые инфекции (n=3), повышение активности аминотрансфераз (n=2), крапивница (n=1). Эти НР были обратимыми и не требовали прекращения терапии. Тяжелые НР были представлены агранулоцитозом у двух больных (который развился после назначения РТМ и в одном случае осложнился опоясывающим герпесом), тяжелыми инфузионными реакциями у двоих (на фоне введения ИНФ и РТМ) и сепсисом также у двоих (один из них получал РТМ, второй – ИНФ). Общая частота тяжелых НР составила 5,6% (табл. 4).

Таблица 3 Частота улучшения и ремиссии у больных РЗ при лечении ГИБП

Диагноз	Ремиссия, %	Улучшение, %
РА (n=34)	47,1	52,9
АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=27)	63,0	33,3
СКВ (n=16)	56,3	43,7
Криоглобулинемический васкулит (n=11)	54,5	45,5
АС (n=8)	87,5	12,5
Артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит (n=6)	66,7	16,7
Другие заболевания (n=5)	60,0	20,0
Всего (n=107)	57,9	39,3

Ревматоидный артрит. ГИБП получали 34 пациента с РА (14 мужчин и 20 женщин; средний возраст 46,3 года): 18 – ИНФ, 7 – РТМ, 5 – ТЦЗ, 3 – АДА, 2 – АБЦ, 1 – ЭТЦ. У двух пациентов использовали два препарата (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ). ГИБП назначали в связи с сохранением высокой активности РА (по DAS28) несмотря на терапию метотрексатом (МТ) в дозе 15–25 мг/нед и/или другими БПВП (лефлуномидом, сульфасалазином, аминохинолиновыми производными) обычно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или ГК в низких дозах Среднее значение DAS28 на момент назначения ГИБП составляло 5,8. Все пациенты получали ГИБП в сочетании с предшествующим БПВП (обычно МТ), доза которого в последующем снижалась при уменьшении активности болезни. Ремиссия была достигнута у 16 (47,1%), улучшение – у 18 (52,9%) пациентов. Среднее значение DAS28 после лечения ГИБП составило 2,9. Переносимость лечения была удовлетворительной, частота серьезных НР составила 5,9% (в одном наблюдении при первом введении ИНФ развилась тяжелая инфузионная реакция, еще у одного пациента после лечения РТМ имел место эпизод системной инфекции неуточненной этиологии).

АНЦА-ассоциированные васкулиты. ГИБП применяли у 27 больных (17 мужчин и 10 женщин; средний возраст 38,9 года) с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе у 24 пациентов с гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), двоих – с микроскопическим полиангиитом и одного – с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом (Черджа–Строс). Назначению ГИБП предшествовала неэффективная стандартная иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом (ЦФ) и ГК, большинству пациентов также назначались другие цитостатические препараты (производные микофеноловой кислоты, МТ, азатиоприн). Больные гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) страдали генерализованной (висцеральной) формой заболевания с поражением верхних дыхательных путей, почек и/или легких. Средний показатель BVAS перед назначением ГИБП составлял 18,9 балла. Все пациенты получали РТМ. Ремиссии удалось добиться у 17 (63,0%) из них, улучшения – у 9 (33,3%). Только в одном случае заболевание продолжало прогрессировать, несмотря на применение РТМ. Следует обратить внимание, что в этой группе мы отметили наиболее высокую частоту НР, в том числе серьезных, которые наблюдались у 3 (11,1%) из 27 больных.

Системная красная волчанка. Среди 16 пациентов с СКВ преобладали женщины (n=15), средний возраст составил 37,3 года. У 12 (75,0%) из них наряду с общими проявлениями активности болезни имело место поражение почек, рефрактерное к стандартной терапии, еще у 4 (25,0%) – поражение сердца и/или легких. У всех применялись ГК в высоких дозах, а также ЦФ. У большинства больных предпринимались попытки использования препаратов микофеноловой кислоты. Среднее значение SLEDAI перед назначением ГИБП составляло 11,2 балла. В связи с недостаточной эффективностью стандартной терапии всем пациентам назначали РТМ. Ремиссия была

Таблица 4 Тяжелые НР при лечении ГИБП

Показание	ГИБП	НР	Лечение	Исход
РА	ИНФ	Тяжелая инфузионная реакция (отек Квинке, дыхательная недостаточность)	ГК в высокой дозе	Выздоровление
«	«	Сепсис	Антибиотики	«
Микроскопический полиангиит	РТМ	Нейтропения IV степени, опоясывающий герпес	Ацикловир внутривенно	«
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	«	Тяжелая инфузионная реакция (тахикардия, дыхательная недостаточность)	Респираторная поддержка, ГК в высокой дозе	«
То же	«	Нейтропения IV степени	Филграстим однократно	«
СКВ	«	Сепсис	Антибиотики	Смерть через 2 мес

достигнута у 9 (56,3%) больных, улучшение – у 7 (43,7%). При СКВ переносимость терапии РТМ была удовлетворительной. У одного пациента развился сепсис с поражением ЦНС и легких.

Криоглобулинемический васкулит. У всех 11 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст 47,4 года) также проводилась терапия РТМ. У 6 из них был HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит (после достижения ремиссии у 3 больных проводилась противовирусная терапия пегилированным интерфероном α и рибавирином), у 5 – эссенциальный криоглобулинемический васкулит. У 3 из 5 больных была выявлена моноклональная гаммапатия невыясненного значения (MGUS), а при детальном гематологическом обследовании данных, свидетельствующих о наличии опухоли системы крови, не было получено. Средний показатель BVAS перед лечением ГИБП составлял 13,2 балла. В 6 (54,5%) случаях удалось добиться ремиссии, в 5 (45,5%) – улучшения. В этой группе была очень высокая частота рецидивов. Стойкая ремиссия отмечалась только у двух пациентов с HCV-ассоциированным васкулитом после эрадикации вируса и у одного пациента с эссенциальным васкулитом. У 8 (73%) из 11 больных развился рецидив васкулита, однако повторное назначение РТМ также было эффективным.

Анкилозирующий спондилит. Всем 8 пациентам (7 мужчин и одна женщина; средний возраст 39,8 года) назначали ингибиторы ФНО: ИНФ (n=7) и ЭТЦ (n=1). Основанием для назначения ГИБП была высокая активность болезни (BASDAI ⩾40) при неэффективности НПВП и БПВП. У двух пациентов с длительным анамнезом АС был диагностирован вторичный амилоидоз, подтвержденный морфологически. У 7 (87,5%) пациентов была достигнута ремиссия, еще у 1 (12,5%) – улучшение. Переносимость ингибиторов ФНО была хорошей, серьезных НР за время наблюдения не отмечалось.

Васкулиты с поражением сосудов крупного калибра (артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит). ГИБП назначали 4 пациенткам с артериитом Такаясу (средний возраст 24,3 года) и двум больным с гигантоклеточным артериитом с ревматической полимиалгией (один мужчина и одна женщина, средний возраст 61,5 года). Четыре больных получали ИНФ, двое – РТМ и одна – АДА (у одной пациентки использовали два препарата: АДА → РТМ). Во всех случаях имелся высокоактивный системный васкулит с поражением аорты и ее крупных ветвей, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и интерлейкина 6 (ИЛ6). В 5 случаях активность была подтверждена данными позитронно-эмиссионной томографии. В качестве предшествующей терапии у всех больных длительно (>3 мес) использовали ГК в высоких дозах и по крайней мере один цитостатический препарат. В 4 случаях была достигнута ремиссия, в одном – улучшение. У одного пациента с гигантоклеточным артериитом лечение ИНФ было неэффективным. Переносимость лечения была хорошей, серьезных НР отмечено не было.

Другие заболевания. ГИБП также назначали пациентам с болезнью Шегрена, уртикарным васкулитом (ассоциированным с моноклональной секрецией IgM – синдромом Шницлер), псориатическим артритом и рецидивирующим полихондритом. Среди них было 4 мужчин и одна женщина (средний возраст 32 года). Двое получали ИНФ и трое – РТМ. Ремиссия была достигнута у трех больных, улучшение – у одного. У одного пациента с рецидивирующим полихондритом высокая активность сохранялась после курса лечения ИНФ. В этой группе серьезных НР не было.

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и приемлемую переносимость ГИБП у пациентов с различными РЗ. В целом состояние улучшилось у подавляющего большинства больных (97%), а ремиссия была достигнута в 58% случаев. Следует отметить, что назначению ГИБП во всех случаях предшествовала мощная стандартная иммуносупрессивная терапия, которая не приводила к адекватному снижению активности заболевания. Результаты лечения ГИБП при различных РЗ были в целом сопоставимыми, а частота ремиссии составила от 47 до 63%. Наша оценка эффективности лечения может быть несколько завышенной, так как исследование было открытым и неконтролируемым. Мы не проводили анализ отдаленных результатов, поскольку длительность наблюдения была относительно небольшой (6 мес). При более длительном наблюдении у части больных можно ожидать ухудшения состояния, связанного с отменой ГИБП. Например, через 3–12 мес после отмены РТМ рецидив криоглобулинемического васкулита развился у 73% больных.

Дизайн исследования не предполагал сравнение эффективности различных ГИБП. Кроме того, некоторые из них, например АБЦ или ЭТЦ, применяли в единичных случаях. Подавляющее большинство больных

впервые начали лечение ГИБП, поэтому исследование не позволяет оценить эффективность замены одного препарата на другой. Примерно 2/3 пациентов получали РТМ. Высокая частота его назначения отражает тот факт, что среди ГИБП РТМ считают препаратом выбора в лечении больных АНЦА-ассоциированными васкулитами и криоглобулинемическим васкулитом, которые составили значительную долю пациентов, включенных в исследование. При РА в качестве первого ГИБП чаще всего использовали ИНФ, реже – РТМ и другие препараты. В данном случае выбор ГИБП нередко диктовался наличием соответствующего препарата в аптеке лечебного учреждения.

Переносимость ГИБП была приемлемой. Хотя НР встречались достаточно часто, они в большинстве случаев были легкими или умеренно выраженными и преходящими, поэтому терапию удавалось продолжить. Серьезные НР наблюдались у 6 (5,6%) из 107 пациентов, четверо из них получали РТМ и двое – ИНФ. Серьезные НР наблюдали у пациентов с тяжелой прогрессирующей формой системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, которые до назначения РТМ получали мощную иммуносупрессивную терапию. Указанные факторы могли способствовать возникновению НР, связанных с подавлением защитных функций организма.

Основным показанием к назначению ГИБП в ревматологии является РА. Мы применяли ГИБП у больных РА в соответствии с рекомендациями EULAR 2010 г. [2], т. е. при неэффективности по крайней мере одного стандартного БПВП (чаще всего МТ в дозе 15–25 мг/нед) и наличии неблагоприятных прогностических факторов: 1) наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах; 2) высокая активность болезни; 3) эрозивные изменения суставов. Терапию ГИБП обычно начинали с ИНФ, который используется в клинической практике более 12 лет, что позволяет судить как об эффективности, так и о безопасности его длительного применения [6]. В части случаев применялись другие ГИБП, прежде всего РТМ и ТЦЗ. На лечение ответили все пациенты, а ремиссия была достигнута почти в половине случаев.

Двум пациентам ИНФ был заменен на РТМ или ТЦЗ в связи с недостаточной эффективностью. В обоих случаях замена ГИБП позволила добиться существенного улучшения. R. Moots и B. Naisbett-Groet [7] анализировали материалы исследований, в которых изучались результаты замены недостаточно эффективного ингибитора ФНО на другой ГИБП у больных РА. Было показано, что в подобных случаях назначение другого ингибитора ФНО – РТМ или АБЦ – приводит к значительному уменьшению воспалительной активности.

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению АС (ASAS)/EULAR 2011 г. у больных АС лечение ГИБП следует начинать при высокой активности заболевания и недостаточной эффективности НПВП [8]. Дополнительным показанием к их назначению мы считали вторичный амилоидоз, имевшийся у 2 из 8 пациентов. В случае развития этого осложнения особенно важно добиться подавления воспалительной активности, чтобы предупредить прогрессирование почечной патологии. Назначение ингибиторов ФНО привело к ремиссии у 7 из 8 больных.

Эффективность ГИБП при СКВ подтверждается лишь результатами неконтролируемых исследований [9]. Например, M. Ramos-Casals и соавт. [10] ретроспективно проанализировали 188 случаев применения РТМ у взрослых больных СКВ. У 91% из них было отмечено значительное улучшение по крайней мере одного проявления заболевания. Частота ответа на лечение у 103 больных волчаночным нефритом также составила 91%. Однако эффективность РТМ не была подтверждена в двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с внепочечными проявлениями СКВ (EXPLORER) или волчаночным нефритом III/IV класса (LUNAR) [11, 12]. В то же время белимумаб (мАТ к фактору, стимулирующему выживание В-клеток, – BLISS) в двух исследованиях III фазы (BLISS-52 и BLISS-76) по эффективности достоверно превосходил плацебо у 1684 больных СКВ, получавших стандартную терапию [13]. Хотя роль РТМ в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом СКВ остается спорной, учитывая отрицательные результаты рандомизированных клинических исследований, наш небольшой опыт, а также мировая практика подтверждают возможность его назначения у пациентов с различными формами СКВ (включая волчаночный нефрит) при недостаточной эффективности или плохой переносимости стандартной иммуносупрессивной терапии [14].

Значительную долю пациентов, получавших ГИБП в нашем исследовании, составили больные системными васкулитами. При АНЦА-ассоциированных васкулитах и криоглобулинемическом васкулите мы применяли РТМ, а при васкулитах с поражением сосудов крупного калибра – преимущественно ИНФ. Как и в остальных группах, основанием для назначения ГИБП служило сохранение высокой активности заболевания, несмотря на стандартную противовоспалительную терапию. У подавляющего большинства пациентов терапия ГИБП позволила достичь полного или, по крайней мере, частичного ответа.

Эффективность РТМ при АНЦА-ассоциированных васкулитах ранее была установлена в нескольких рандомизированных открытых исследованиях. В исследование RITUXVAS были включены 44 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением почек [15], которые получали 4 инфузии РТМ (по 375 мг/м^2 в неделю) в сочетании с ЦФ (две инфузии в высокой дозе; n=33) или пульс-терапию ЦФ в течение 3–6 мес с последующей заменой его на прием поддерживающей дозы азатиоприна. Все больные принимали ГК. В течение 12 мес ремиссия была достигнута у 76 и 82% пациентов двух групп (p=0,68). Следует отметить высокую частоту значимых НР в обеих группах (42 и 36% соответственно; p=0,68).

В более крупном исследовании RAVE эффективность РТМ изучали у 197 пациентов с дебютом или рецидивом АНЦА-ассоциированного васкулита [16]. У 75% из них был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), у 25% – микроскопический полиангиит. Сравнивали результаты терапии РТМ (4 инфузии по 375 мг/м^2) и ЦФ внутрь. Через 6 мес частота ремиссии васкулита и отмены ГК в основной группе была достоверно выше (64%), чем в контрольной (53%; p<0,001). При этом следует отметить, что дизайн исследования

был направлен на то, чтобы продемонстрировать сопоставимость эффективности терапии РТМ и стандартного лечения ЦФ, поэтому для обобщенного вывода о преимуществах РТМ в настоящее время оснований недостаточно, но у пациентов с рецидивирующим течением АНЦА-ассоциированного васкулита он дает более благоприятные результаты, чем ЦФ (частота ремиссии 67 и 42% соответственно; p=0,01). Частота НР оказалась ниже при лечении РТМ. На основании результатов этих исследований в 2011 г. были разработаны рекомендации по применению РТМ при АНЦА-ассоциированных васкулитах [17], в соответствии с которыми его следует назначать при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания (*уровень доказательности 1b*). У пациентов с дебютом АНЦА-ассоциированного васкулита индукционная терапия РТМ по эффективности сопоставима с ЦФ (*уровень доказательности 1b*) и может быть назначена, если по каким-либо причинам лечение ЦФ нежелательно.

Эффективность ингибиторов ФНО (в основном ИНФ) у пациентов с васкулитами с поражением сосудов крупного калибра подтверждается описаниями отдельных случаев и небольшими открытыми исследованиями [18]. В клинике Мейо был обобщен опыт применения различных ингибиторов ФНО у 20 пациентов с рефрактерным артериитом Такаясу (ИНФ получали 17 больных, АДА – 2 и ЭТЦ – 1) [19]. Медиана длительности лечения составляла 23 (8,7–38,9) мес. Ремиссия была достигнута у 18 (90%) из 20 больных, в том числе стойкая – у 10 (50%). Тем не менее у 6 из 18 больных, достигших ремиссии, развился рецидив заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО. Лечение было прекращено вследствие рецидива, сохранения активности, отсутствия стероидосберегающего действия (у 11), НР (у 4) или по другим причинам (у 4). Во французском многоцентровом исследовании [20] эффективность и безопасность ИНФ изучали у 15 больных артериитом Такаясу, рефрактерных к ГК, МТ и/или азатиоприну. Через 3, 6 и 12 мес ответ на лечение (включая снижение дозы ГК или их отмену) отмечался у 87, 77 и 73% пациентов соответственно. C. Comarmond и соавт. [21] на основании собственных наблюдений (n=5) и данных литературы обобщили опыт применения ингибиторов ФНО (ИНФ и ЭТЦ) у 84 больных артериитом Такаясу. У 30 (37%) пациентов была достигнута ремиссия васкулита, у 45 (53,5%) – улучшение. У 27 (32%) больных пришлось увеличить дозу ингибитора ФНО в связи с сохранением активности васкулита, а у 15 (18%) он был заменен на другой препарат той же группы. У 92% пациентов удалось снизить дозу или отменить ГК. Во время наблюдения (медиана 10 мес) лечение ингибитором ФНО было прекращено вследствие НР у 17 (20%) пациентов. Таким образом, в целом опыт применения ингибиторов ФНО при рефрактерном течении артериита Такаясу можно считать положительным, хотя очевидна необходимость проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований.

В нашем исследовании была также показана высокая эффективность РТМ при криоглобулинемическом васкулите. У части пациентов после достижения ремиссии HCV-ассоциированного васкулита была проведена противовирусная терапия пегилированным интерфероном α и рибавирином. Эффективность РТМ у больных криоглобулинемическим васкулитом подтверждается и результатами рандомизированных контролируемых исследований. Например, S. de Vita и соавт. [22] в длительном проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность РТМ (две инфузии по 1 г и второй курс в случае развития рецидива) и стандартной терапии (одна из следующих схем: ГК; азатиоприн или ЦФ; плазмаферез) у 59 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом с язвенно-некротическим поражением кожи, гломерулонефритом или рефрактерной периферической нейропатией. У больных HCV-ассоциированным васкулитом предыдущая противовирусная терапия была неэффективной или отсутствовали показания к ее назначению. Длительность наблюдения составляла 24 мес. Доля пациентов, продолжавших назначенную терапию в течение 12 мес, в группе РТМ была достоверно выше, чем в группе сравнения (64,3 и 3,5% соответственно; p<0,0001). Различия по этому показателю были достоверны также через 3, 6 и 24 мес. Индекс активности васкулита (BVAS) снизился только при лечении РТМ. Переносимость препарата была в целом хорошей.

В американском рандомизированном исследовании [23] эффективность РТМ (375 мг/м^2 в неделю в течение 4 нед) и стандартной иммуносупрессивной терапии сравнивали у 24 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, у которых противовирусная терапия не привела к ремиссии заболевания. Через 6 мес ремиссия была достигнута у 10 (83%) из 12 больных группы РТМ и лишь у 1 (8%) пациента контрольной группы (p<0,001), в связи с чем исследование было прекращено. Медиана длительности ремиссии в группе РТМ составила 7 мес. РТМ не оказывал нежелательного влияния на виремию или активность печеночных аминотрансфераз.

Заключение

Наше исследование подтверждает высокую эффективность и приемлемую переносимость различных ГИБП при РА, СКВ и системных васкулитах. В целом состояние улучшилось у подавляющего большинства больных (97%), которые были рефрактерны к стандартной иммуносупрессивной терапии, а ремиссия была достигнута в 58% случаев. На основании полученных данных не следует переоценивать эффективность ГИБП при РЗ, так как длительность наблюдения была относительно небольшой (6 мес), а со временем достигнутый ответ у части больных утрачивается. При лечении ГИБП необходимо учитывать риск развития серьезных НР, частота которых была выше у больных с тяжелыми АНЦА-ассоциированными васкулитами. Тем не менее в целом внедрение ГИБП в клиническую практику значительно расширило возможности эффективного лечения не только РА и АС, но и других тяжелых РЗ, прежде всего системных васкулитов. Необходимо подчеркнуть, что при системных васкулитах и СКВ, как и при РА, ГИБП в настоящее время рекомендовано назначать только при неэффективности или непереносимости стандартной иммуносупрессивной терапии, хотя результаты исследований РТМ у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) свидетельствуют о том, что этот препарат может служить альтернативой стандартным средствам и на первом этапе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. Тер арх 2012;5:68–74.
3. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Клин нефрол 2010;2:40–5.
4. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. Рус мед журн 2005;13:1731–5.
5. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
6. Smolen J., Emery P. Infliximab: 12 years of experience. Arthr Res Ther 2011;13(Suppl 1):2.
7. Moots R., Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2012;Sep 1 [Epub. ahead of print].
8. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70: 896–904.
9. Рогова И.В., Моисеев С.В. Генно-инженерные противовоспалительные препараты в лечении системной красной волчанки. Клин фармакол тер 2010;5:78–83.
10. Ramos-Casals M., Soto M., Cuadrado M., Khamashta M. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009;18:767–76.
11. Merrill J., Neuwelt C., Wallace D. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthr Rheum 2010;62:222–33.
12. Rovin B., Furie R., Latinis K. et al. LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthr Rheum 2012;64:1215–26.
13. Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis 2012;71:1833–8.
14. Gregersen J., Jayne D. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. Nat Rev Nephrol 2012;8:505–14.
15. Jones R., Tervaert J., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211–20.
16. Stone J., Merkel P., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221–32.
17. Guerry M., Brogan P., Bruce I. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:634–43.
18. Kötter I., Henes J., Wagner A. et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2012;30(1 Suppl 70):114–29.
19. Schmidt J., Kermani T., Bacani A. et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. Arthr Care Res (Hoboken) 2012;64:1079–83.
20. Mekinian A., Neel A., Sibilia J. et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2012;51:882–6.
21. Comarmond C., Plaisier E., Dahan K. et al. Anti TNF-α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. Autoimmun Rev 2012;11:678–84.
22. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 2012;64:843–53.
23. Sneller M., Hu Z., Langford C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 2012;64:835–42.

Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам

Ш.Ф. Эрдес, Р.М. Балабанова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Шандор Федорович Эрдес **erdes@irramn.ru**

Contact: Shandor Fedorovich Erdes **erdes@irramn.ru**

Поступила 06.03.13

Выявление и регистрация анкилозирующего спондилита (АС) в стране не только запаздывает, но часто даже и не проводится, не в последнюю очередь из-за недостаточного уровня подготовки врачей по данной проблеме.
Цель – определение роли специальных образовательных программ для врачей в улучшении диагностики и регистрации АС на основании анализа заболеваемости.
Материал и методы. Разработаны два уровня школ по спондилоартритам (СпА), ориентированных на врачей-ревматологов и других специалистов. С конца 2009 г. было проведено более 40 школ в разных городах страны. Изучена первичная и общая заболеваемость АС по данным МЗ РФ с 2006 по 2011 г. включительно: 2006–2008 гг. – «базовые» (до начала образовательных программ по СпА), 2009–2011 гг. – изучаемые годы.
Результаты. В «базовые» годы общая и первичная заболеваемости АС изменялись в пределах ±10%. Однако уже на первом году проведения школ по СпА (2009) появилась тенденция к их нарастанию, которая сохранялась и в следующем, 2010 г. К 2011 г. общее число больных АС выросло по сравнению с 2008 г. в 2,4 раза, а число впервые диагностированных больных – более чем в 4 раза.
Выводы. За последние годы резко выросла первичная и общая заболеваемость АС, что, вероятно, связано с улучшением диагностики заболевания вследствие оптимизации диагностического процесса и внедрения новых диагностических и лечебных методов. Специальные образовательные программы (по СпА), проводимые в разных регионах страны с широким охватом врачей разных специальностей, играют важную роль во внедрении ранней диагностики АС.
Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, школа по спондилоартритам, заболеваемость, образовательные программы.

ANKYLOSING SPONDYLITIS MORBIDITY TRENDS IN RUSSIA AND SATURDAY SPONDYLOARTHRITIS SCHOOLS

Sh.F. Erdes, R.M. Balabanova

The countrywide detection and notification of ankylosing spondylitis (AS) are not only late, but are frequently not even done not least due to the undertraining of physicians in this area.
Objective: to define a role of special educational programs for physicians in improving the diagnosis and registration of AS on the basis of its morbidity analysis.
Subjects and methods. Two levels of spondyloarthritis (SpA) schools oriented to rheumatologists and other specialists were developed. Since late 2009, more than 40 schools have been arranged in different cities and towns of the country. The primary and overall morbidities of AS were studied using the data of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2006 to 2011 inclusive: 2006–2008 were basic years (prior to SpA educational programs) and 2009–2011 are educational years.
Results. In the basic years, the overall and primary AS morbidities varied within ±10%. However, there was their growing tendency just in the first year of SpA schools (2009), which persisted in the following year (2010). By 2011, the total number of AS patients increased by 2.4 times as compared to 2008; the number of first diagnosed patients did by more than 4 times.
Conclusion. In the past years, the primary and overall morbidity of AS rose drastically, which is likely to be associated with the improved diagnosis of the disease due to the optimization of a diagnostic process and to the introduction of new diagnostic and therapeutic techniques. Special SpA education programs implemented in different regions of the country, by attracting more physicians of various specialties, play a significant part in the introduction of early diagnosis of AS.
Key words: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis school, morbidity, education programs.

Общая и первичная заболеваемость анкилозирующим спондилитом (АС) сильно варьируют в разных странах и во многом зависят от методов их определения. У нас в стране уже с 30-х годов прошлого века хорошо налажена государственная система учета заболевших, однако качество получаемых на ее основе данных нередко вызывает определенные нарекания. Наиболее реалистичные цифры по заболеваемости, естественно, можно получить из специально спланированных эпидемиологических исследований. Однако их стоимость довольно высока, а ответить они могут на относительно узкий круг вопросов.

Последнее эпидемиологическое исследование, которое было проведено в нашей стране [1, 2], основывалось на обследовании ревматологами лиц, отметивших в процессе предварительного, скринирующего этапа исследования наличие артрита или артралгий. Практически одновременно с получением отечественных данных были опубликованы результаты анализа эпидемиологических исследований, проведенных в США, в которых также использовался метод анкетирования населения [3]. При сравнении заболеваемости АС этих двух исследований и соответствующих данные Минздрава России РФ за тот же период [4] оказалось, что распространенность болезни по данным официальной статистики Минздрава была на порядок ниже, чем полученные в США показатели, и в 3 раза меньше, чем определенные в процессе отечественного эпидемиологического исследования. Одновре-

менно в данной статье были представлены и данные по 7-летней динамике числа зарегистрированных по стране взрослых больных ревматическими болезнями. Представленные цифры свидетельствовали о стабильности как общей (29,7±10% на 100 тыс. взрослого населения), так и первичной заболеваемости АС за 7 проанализированных лет – с 2000 по 2006 г. С другой стороны, экстраполяция данных, которые были получены в процессе эпидемиологического исследования, показала, что в стране должно быть не менее 100 тыс. больных АС, т. е. общая заболеваемость должна составлять не менее 100 больных на 100 тыс. взрослого населения. При этом следует учесть, что это эпидемиологическое исследование было направлено на выявление патологии периферических суставов, а не заболеваний аксиального скелета. Соответственно частота болезни должна быть еще выше, так как не все больные АС имеют периферические артриты и возможность получить консультацию специалиста ревматолога. Помимо констатации факта значительного «недорегистрирования» больных официальной службой медицинской статистики, в данной работе была предпринята попытка проанализировать причину столь выраженного расхождения. Обсуждались [4] такие объективные причины, как отдаленность проживания больных от специализированной помощи, недостаток специалистов при имеющейся плохой организации системы медицинской помощи пациентам с болями в спине и, конечно, недостаточный уровень подготовки врачей общетерапевтического профиля и первичного звена по проблемам ревматологии.

В свою очередь хорошо известна запоздалая диагностика АС не только у нас в стране, но и за рубежом [5, 6]. В России одной из причин этого является, помимо недостаточного уровня образования врачей по данной тематике, неправильная интерпретация болей в спине – наиболее частого и основного клинического симптома дебюта АС. Самым частым диагнозом при наличии у пациента боли в нижней части спины является «остеохондроз». Этот диагноз принял с конца 60-х годов прошлого столетия масштабы эпидемии не только среди больных, но и в умах врачей разных специальностей. Результаты ранее проведенной нами работы свидетельствовали о том, что остеохондроз является «универсальной» причиной большинства болевых ощущений в области спины у поликлинических больных трудоспособного возраста [7]. К сожалению, упрощенное понимание проблемы боли в спине как проблемы остеохондроза приводило и до сих пор приводит порой к недопустимому умалению роли клинического обследования и неполноценному его проведению у пациентов с болями в спине [6]. Другой важной причиной поздней диагностики АС является недостаточное знание клинической картины этого заболевания врачами амбулаторно-поликлинической практики. На это в первую очередь указывал факт постановки диагноза в среднем через 8 лет от дебюта болезни пациентам, которые к этому моменту в среднем обращались к 7–8 врачам по поводу болей в спине для установления причины этого явления. Большинство из них наблюдалось с диагнозом «остеохондроз», причем врачей не смущал факт, что возраст пациентов был всего 25–35 лет! Диагноз АС им установили в ФГБУ «НИИР» РАМН. А если бы они не пришли? Сколько бы им пришлось ждать установления правильного диагноза и назначения лечения в имеющейся системе здравоохранения? И тогда было предложено, хотя и не услышано, что для ранней диагностики АС необходимо уделять пристальное внимание пациентам молодого возраста (до 40 лет), предъявляющим жалобы на боли воспалительного характера в спине, а также имеющим в анамнезе сведения о поражении суставов, энтезисов, глаз и отягощенный семейный анамнез по АС, с целью своевременного направления таких пациентов к ревматологу.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что выявление и регистрация АС в стране не только запаздывают, но часто даже и не проводчтся, не в последнюю очередь из-за недостаточного уровня подготовки врачей по данной проблеме.

Соответственно, данная работа была направлена на выяснение возможной роли специальных образовательных программ для врачей (разработанных школ по спондилоартритам) в улучшении диагностики и регистрации АС на основании анализа заболеваемости им.

Материал и методы

В начале 2009 г. в ФГБУ «НИИР» РАМН был разработан первый этап школ по спондилоартритам (СпА), а в конце 2010 г. – второй этап.

Основной задачей первого этапа было дать максимально полно клиническую характеристику АС и псориатического артрита (ПсА) – наиболее часто встречающихся форм СпА. За рассчитанную на 8 ч школу предстояло обучить врачей методам современного клинического обследования пациентов с предполагаемым диагнозом из группы СпА. Полтора часа посвящалось азам рентгено- и МРТ-диагностики СпА, разбирались современные методы лечения. Особое место во время школы занимали ранняя диагностика обсуждаемых заболеваний, причины поздней постановки диагноза, возможности преодоления запоздалой диагностики. Закрепление полученных знаний осуществлялось на разборе 2–3 пациентов, представленных на школе. Школа была направлена на совершенствование знаний клинической картины, диагностики и лечения, особенно ранних форм СпА, среди врачей ревматологов, а также врачей первичного контакта – терапевтов и неврологов.

Второй этап (школы №2) предназначался для ревматологов и рентгенологов. Он был направлен на повышение качества инструментальной диагностики патологии опорно-двигательного аппарата. Учитывая имеющуюся на момент организации школы доказательную базу и используемые на тот момент критерии [8], эти занятия были посвящены двум в основном используемым при СпА методам визуализации: рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Особое внимание уделялось роли этих методов на разных этапах течения заболевания, диагностики начальных проявлений заболеваний и динамике патологических изменений опорно-двигательного аппарата. Также проводилось практическое занятие по обоим методам. Продолжительность школ №2 составляла 6 академических часов.

Школы проводились в выходные дни (по субботам), чтобы не отвлекать специалистов от основной работы. После окончания школы весь лекционный материал предоставлялся слушателям в оригинальном формате без сокращений на электронном носителе. В 2009–2011 гг. школы №1 проводили к.м.н. А.Г. Бочкова, д.м.н. Т.В. Коротаева и проф. Ш.Ф. Эрдес, а школы №2 – д.м.н. А.В. Смирнов и проф. Ш.Ф. Эрдес. За 2009–2011 гг. в общей сложности школы №1 были проведены в 34, а школы №2 – в 9 городах. Также материалы школы представлялись на российских и региональных ревматологических и общетерапевтических конференциях.

Для анализа эффективности школ по СпА мы использовали данные официальной статистики Минздрава России по заболеваемости населения. В качестве контрольного периода были взяты данные по заболеваемости за три предшествующих школам года (2006–2008), а 2009–2011 гг. использовались для оценки результативности школ. Распространенность АС по годам представлена в абсолютных величинах (общее число зарегистрированных больных 18 лет и старше) и относительных показателях (число больных на 100 тыс. взрослого населения России).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов описательной статистики. Определение достоверности различий между группами не проводили вследствие использования больших массивов данных, при которых даже минимальные, клинически и логически не значимые различия значительно превысят общепринятый для медицинских исследований порог достоверности в 5%.

Результаты

Динамика общей заболеваемости за период с 2006 по 2011 г. включительно представлена в табл. 1.

Из табл. 1 очевидно, что в «предшкольные» годы как общая, так и первичная заболеваемость АС от года к году изменялась незначительно, колебания были в переделах ±10%. Однако уже на первом году проведения школ по СпА (2009) появилась тенденция к их нарастанию, которая сохранялась и в следующем, 2010 г. К 2011 г. общее число больных АС выросло по сравнению с 2008 г. в 2,4 раза, а число больных впервые диагностированным АС – более чем в 4 раза.

В табл. 2 представлены данные по заболеваемости в анализируемые годы в федеральных округах Российской Федерации.

Из табл. 2 хорошо видно, что заболеваемость, как общая, так и первичная, значительно увеличилась за эти годы во всех федеральных округах страны, хотя определенные различия все же наблюдаются. Так, первичная заболеваемость в Южном и Северо-Кавказском округах более чем в 1,5 раза превосходят этот же показатель Центрального округа.

Обсуждение

Впервые об увеличении заболеваемости АС в России, в первую очередь первичной, мы сообщили ранее [9], по данным за 2009 и 2010 гг. Так как прирост показателей не был существенным, мы не связывали их с улучшением выявляемости болезни, а рассматривали как некоторое случайное отклонение. В настоящем сообщении показано, что имевшийся в 2009–2010 гг. прирост заболеваемости не только не уменьшился, а, напротив, в 2011 г. наблюдалось еще более выраженное нарастание заболеваемости АС.

Столь значительное увеличение числа зарегистрированных лиц с хроническим заболеванием может объясняться несколькими причинами. В первую очередь, появлением новых методов диагностики (МРТ), которые позволяют быстрее и в более ранние сроки выставить искомый диагноз. Такую ситуацию мы наблюдали в конце 90-х годов прошлого века при остеопорозе (ОП), который стал «известным» заболеванием у нас в стране в первую очередь благодаря организации соответствующей ассоциации (Российская ассоциация по остеопорозу) и появления денситометров. Заболеваемость ОП нарастала от года к году, по мере введения в строй все новых и новых аппаратов и появления недешевых лекарственных средств для лечения данного патологического состояния. Возможно, сходную параллель можно провести и при АС. За последние годы резко возросла оснащенность наших лечебных учреждений аппаратами для МРТ-диагностики, а результаты МРТ-исследования, как мы знаем, согласно классификационным критериям СпА, опубликованным в 2009 г., могут быть использованы для ранней диагностики данного состояния [10]. Однако даже аксиальный СпА (не говоря о преимущественно периферическом СпА) не является синонимом АС. Соответственно, выявляемый при этом методе визуализации сакроилиит не является критерием для постановки диагноза АС, диагностика которого по настоящее время осуществлялась в первую очередь на основе модифицированных Нью-Йоркских критериев, которые обязательно требуют для подтверждения диагноза наличие рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита. С другой стороны, возможно, что появление эффективных лекарственных средств повысило интерес к данному заболеванию, что, соответственно, отразилось и на статистических данных. Однако первый в нашей стране ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНОα – инфликсимаб – появился в 2003 г., а с 2006 г. он входит в список «дополнительного лекарственного обеспечения». Таким образом, можно было бы ожидать постепенного нарастания заболеваемости не с 2009, а с 2004–2006 гг.

Учитывая вышесказанное, наиболее вероятным объяснением нарастания регистрируемости АС в стране является активное внедрение в клиническую практику знаний, полученных во время школ по СпА. Это предположение косвенно подтверждают и данные более выраженного роста первичной заболеваемости, чем общей, так как известно, что первичная заболеваемость – совокупность новых, нигде ранее не учтенных и впервые в данном году выявленных заболеваний среди населения. Соответственно, этот показатель четко реагирует на изменения условий среды в изучаемый год. При анализе именно первичной заболеваемости за ряд лет можно получить наиболее правильное представление о частоте возникновения и динамике заболеваемости, а также об эффективности социально-гигиенических и лечебных мероприятий, направленных на ее снижение. В то же время общая заболеваемость (распространенность) – это совокупность всех имеющихся среди населения заболеваний, т. е. впервые выявленных в данном году и зарегистрированных в предыдущие годы заболеваний, по поводу которых больные вновь обратились в данном году с обострениями или по другой причине. Этот показатель более устойчив

Таблица 1 Динамика распространенности и заболеваемости АС за 2006–2011 гг.

Показатель	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Абсолютное число больных, тыс.	33,3	33,4	33,4	39,4	39,8	79,6
Число больных на 100 тыс. взрослого населения	29	29	29	31	34	55,7
Число впервые выявленных больных, тыс.	3,58	3,28	3,31	4,35	5,44	14,32
Впервые выявлено в текущем году на 100 тыс. взрослого населения	3,1	2,8	2,8	3,3	3,6	10,0

Таблица 2 Заболеваемость АС в федеральных округах Российской Федерации (на 100 тыс. взрослого населения)

Федеральный округ	2007 г.*		2011 г.	
	общая	первичная	общая	первичная
Центральный	23,2	1,7	47,9	7,5
Северо-Западный	22,0	2,9	63,7	10,9
Южный	28,8	3,8	47,8	12,5
Северо-Кавказский			59,0	13,3
Приволжский	39,8	3,5	60,3	9,3
Уральский	26,8	3,5	50,1	10,3
Сибирский	27,9	2,5	60,3	9,3
Дальневосточный	35,7	3,1	60,3	9,3

Примечание. * – приведены данные за 2007 г., так как информацию по округам и субъектам федерации за 2008 г. не удалось проанализировать.

к различным влияниям, и его возрастание не означает только отрицательные сдвиги в состоянии здоровья населения, но может иметь место в результате достижений медицинской науки и практики в лечении больных и продлении их жизни, что приводит к «накоплению» контингента больных. Анализ динамики общей заболеваемости АС за 2007–2011 гг. показывает интересные результаты. Во-первых, заметен явный рост показателя. Во-вторых, как мы понимаем, он не может быть выше результата сложения первичной заболеваемости за предшествующие годы, причем чем выше продолжительность жизни пациентов, тем большее их число накапливается в популяции и тем выше общая заболеваемость. Ранее, до проведения школ, число обратившихся в течение года пациентов с АС (около 33 тыс.) примерно соответствовало сумме первичных больных за предшествующие 10 лет. В 2011 г. это соотношение резко изменилось, оно стало равным примерно 19–20 годам, т. е. создается впечатление, что больные по какой-то причине стали активнее приходить на прием к врачам. В настоящее время мы видим этому только два возможных объяснения, хотя и понимаем их слабую обоснованность. Во-первых, раньше большинство больных АС были в ремиссии и у них не было особого повода обращаться за медицинской помощью, а в 2011 г. у многих произошло обострение и им пришлось пойти на прием к врачу. Во-вторых, как мы обсуждали раньше, больные узнали о новых методах лечения своего недуга (ингибиторы ФНОα), которые из-за их дороговизны можно получить практически только после обращения в ЛПУ. Хотя, конечно, нельзя исключить и более прозаическую причину – ошибку в статистическом учете больных.

Анализ совокупности первичной и общей заболеваемости (см. табл. 2) свидетельствует о существенных различиях в разных регионах страны. Такое различие указывает на разное отношение в этих регионах к больным АС. Можно предположить, что в регионах, где общая заболеваемость незначительно (в 3 раза) отличается от первичной, больные с диагностированным в предыдущие годы АС на следующий год в меньшей степени обращаются к врачам и реже наблюдаются амбулаторно, чем в регионах, где эти показатели различаются более существенно.

Чрезвычайно актуальной и социально значимой задачей является профессиональная подготовка не только врачей-ревматологов, но и врачей первичного звена, поскольку прогноз при ревматических заболеваниях во многом зависит от ранней постановки диагноза, незамедлительного назначения адекватной, часто агрессивной терапии и тщательного мониторинга состояния пациента [11]. Врачам необходимы специальные знания и навыки для правильной интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Статистические показатели безусловно отражают социальный масштаб проблемы, а при систематическом анализе позволяют судить о существующих тенденциях в динамике заболеваемости [9].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. За последние годы резко выросла первичная и общая заболеваемость АС.

2. Увеличение выявляемости АС, вероятно, связано с улучшением диагностики заболевания вследствие оптимизации диагностического процесса и внедрения новых диагностических и лечебных методов.

3. Специальные образовательные программы по СпА, проводимые в разных регионах страны с широким охватом врачей разных специальностей, играют важную роль во внедрении ранней диагностики АС.

Авторы выражают благодарность фармацевтическим компаниям «МСД Фармасьютикалс», «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» (США), «ЭббВи» за помощь в логистике школ по спондилоартритам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А., Бахтина Л.А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Науч-практич ревматол 2004;4:42–7.
2. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Большакова Т.Ю. и др. Распространенность ревматических заболеваний по данным эпидемиологического исследования. Науч-практич ревматол 2008;2 (Прил).
3. Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthr Rheum 2008;58:15–25.
4. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Науч-практич ревматол 2008;4:4–14.
5. Rudwaleit M., van der Heijde D., Khan M.A. et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004;63:535–43.
6. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Науч-практич ревматол 2010;2:43–8.
7. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение II. Науч-практич ревматол 2006;2:6–12.
8. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 2):ii1–ii44.
9. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Науч-практич ревматол 2012;3:10–2.
10. Rudwaleit M., van der Heide D., Landewe R. et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777–83.
11. Насонов Е.Л. Перспективы лечения ревматических болезней в начале XXI века. Тер арх 2011;5:5–9.

Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования суставов кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом

С.О. Красненко, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, А.В. Смирнов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Светлана Олеговна Красненко **skrys@mail.ru**

Contact: Svetlana Olegovna Krasnenko **skrys@mail.ru**

Поступила 28.08.12

Клинические проявления псориатического артрита (ПсА) на ранней стадии могут быть недостаточно информативными. В связи с этим кроме клинического осмотра важную роль в диагностике раннего ПсА играют такие лучевые методы, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгенография периферических суставов.

Цель – сравнить данные клинического осмотра и различных методов визуализации (МРТ и рентгенография) суставов кистей и стоп при раннем периферическом ПсА.

Материал и методы. В исследование было включено 45 пациентов (14 мужчин и 31 женщина) с ранним периферическим ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст 42,08±13,7 года, медиана длительности ПсА 1 [0,55; 2] год без предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Пациентам проводили стандартное клиническое обследование, определяли активность периферического артрита, наличие энтезита и дактилита. Не позднее чем через 2 дня после клинического осмотра выполняли стандартное рентгенологическое обследование кистей и стоп в прямой проекции, а также МРТ тех же областей.

Результаты. Во всей группе пациентов к моменту включения в исследование отмечалась умеренная активность ПсА по DAS, медиана составила 3,12 [2,21; 3,89]. Псориаз кожи отмечался у 40 больных, у 5 человек имелся семейный анамнез по псориазу, у одной больной – только псориаз ногтей. В исследуемой группе клинические признаки энтезита в местах прикрепления сухожилий различной локализации выявлены у 33 (75,3%) пациентов. Дактилит обнаружен у 34 (75%) пациентов.

При клиническом осмотре воспалительные изменения суставов кистей и стоп были зафиксированы у 36 (80%) и 38 (84%), а при МРТ – у 31 (69%) и 32 (71%) больных соответственно. По данным МРТ кистей артрит проксимальных межфаланговых (ПМФС), пястно-фаланговых и дистальных межфаланговых (ДМФС) суставов наблюдался соответственно у 27 (87%), 21 (68%) и у 12 (40 %) из 31 пациента. По данным МРТ стоп артрит плюснефаланговых суставов обнаружен у 26 (81%), ПМФС – у 21 (66%), ДМФС – у 18 (56%) из 32 больных. По данным МРТ осевое поражение суставов пальцев кистей и стоп выявлено у 14 из 31 пациента (45%) и у 5 из 32 пациентов (15,6%). Теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев кистей при клиническом осмотре найдены у 17 (37,7%), стоп – у 5 (11%), а при МРТ значимо чаще – у 22 (48,8%) и 24 (53,3%) пациентов соответственно (критерий Фишера; p=0,035). Эрозии суставных поверхностей кистей и стоп при рентгенографии выявлены у 20%, а при МРТ этот показатель значимо выше 24,4% (критерий Фишера; p=0,022).

Выводы. Полученные нами результаты позволяют утверждать, что одним из направлений совершенствования ранней диагностики ПсА является использование МРТ-визуализации суставов кистей и стоп. Она позволяет эффективно выявлять характерную для данного заболевания патологию мягких тканей, а также деструктивные изменения суставов кистей и стоп.

Ключевые слова: псориатический артрит, магнитно-резонансная томография, дактилит.

COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF THE DATA OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, X-RAY AND CLINICAL STUDIES OF THE HAND AND FOOT JOINTS IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS

S.O. Krasnenko, E.Yu. Loginova, T.V. Korotayeva, A.V. Smirnov

The clinical manifestations of psoriatic arthritis (PsA) at its early stage may be inadequately informative. In this connection, radiological techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray study of peripheral joints, in addition to clinical examination are of paramount importance in the diagnosis of early PsA.

Objective: To compare the data of clinical examination and various imaging methods (MRI and X-ray) of the hand and foot joints in early peripheral PsA.

Subjects and methods. The trial included 45 patients (14 men and 31 women; mean age 42.08±13.7 years; median PsA duration 1 year [range 0.55 to 2]) with early peripheral PsA without previous therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), who met the CASPAR criteria (2006). A standard clinical examination was performed and the activity of peripheral arthritis and the presence of enthesitis and dactylitis were determined in the patients. Not later than 2 days after the clinical examination, a standard X-ray examination of the hands and feet in the direct projection and MRI of the same areas were made.

Results. When included into the study, the entire group of patients was found to have a moderate PsA by DAS; its median was 3.12 [2.21 to 3.89]. Cutaneous PsA was noted in 40 patients; 5 persons had a family history of PsA; one female patient had ungual PsA only. In the study group, the clinical signs of enthesitis in the tendon attachments at different sites were revealed in 33 (75.3%) patients. Dactylitis was found in 34 (75%) patients.

The clinical examination showed inflammatory changes in the hand and foot joints in 36 (80%) and 38 (84%) patients, respectively; while MRT revealed them in 31 (69%) and 32 (71%) patients. Hand MRI displayed arthritis of the proximal interphalangeal (PIP), metacarpophalangeal (MCP), and distal interphalangeal (DIP) joints in 27 (87%), 21 (68%), and 12 (40%) of the 31 patients, respectively. Foot MRI exhibited MCP, PIP, and DIP joint arthritis in 26 (81%), 21 (66%), and 18 (56%) of the 32 patients, respectively. MRI revealed axial injury of the finger and toe joints in 45% (14/31) and 15.6% (5/32). The clinical examination established finger and toe flexor tenosynovitis in 17 (37.7%) and 5 (11%) patients, respectively; whereas MRI detected them significantly more frequently in 22 (48.8%) and 24 (53.3%) patients (Fisher test; p = 0.035). X-ray study disclosed erosions of hand and foot joint surfaces in 20% and during MRI this indicator was significantly higher than 24.4% (Fisher test; p = 0.022).

Conclusion. The findings suggest that MRI of the hand and foot joints is one of the modalities to improve the early diagnosis of PsA. It can effectively reveal soft tissue pathology characteristic for this disease, as well as destructive changes in the hand and foot joints.

Key words: psoriatic arthritis, magnetic resonance imaging, dactylitis.

Введение. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом [1]. Диагноз ПсА устанавливают у 5–13% пациентов с ранним артритом [2, 3]. Диагностика ПсА бывает сложна даже для специалистов, что связано с рядом причин. Во-первых, клиническая картина заболевания вариабельна и может иметь сходство как с ревматоидным артритом (РА) – периферический артрит, – так и с анкилозирующим спондилитом (АС) – спондилит и сакроилиит. Во-вторых, примерно у 20% пациентов отмечается более позднее, по сравнению с артритом, развитие псориаза [4]. Также есть данные о субклиническом поражении суставов и энтезисов как при псориазе, так и при ПсА. В связи с этим кроме клинического осмотра важную роль в диагностике ПсА играют лучевые методы, к которым относят не только стандартную рентгенографию, но и современные методы визуализации, прежде всего ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [5].

В последние годы возрос интерес к изучению ранних форм ПсА, что обусловлено как совершенствованием инструментальной диагностики поражения суставов и околосуставных структур (капсула сустава, сухожильно-связочный аппарат), так и расширением возможностей лечения этого заболевания у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза.

Отмечено, что у 40–60% пациентов с ПсА уже в первые годы от начала болезни отмечаются быстрое распространение артрита, появление деструкции суставов и снижение показателей качества жизни (КЖ). Так, D. Kane и соавт. [2] через 2 года после начала наблюдения ПсА почти у половины пациентов (47%) обнаружили эрозии суставов. По данным Шведского регистра раннего ПсА [7], оказалось, что через 2 года наблюдения снижение КЖ больных связано, главным образом, с поражением периферических суставов, а не позвоночника (HAQ 0,90 и 0,43 соответственно). Поэтому раннее выявление воспалительных изменений периферических отделов опорно-двигательного аппарата (артрит, тендинит, теносиновит), а также факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, эрозии суставов) является актуальной задачей.

Ранний ПсА – это периферический артрит длительностью менее 2 лет без предшествующего лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [7–10]. Диагноз раннего ПсА следует рассматривать, когда у пациента с псориазом или семейным анамнезом псориаза имеется периферический артрит (в первую очередь олигоартрит с вовлечением дистальных межфаланговых суставов – ДМФС), энтезит, теносиновит, дактилит и/или боль в спине воспалительного характера (спондилит) [7, 11, 12].

При раннем ПсА мелкие суставы кистей и стоп вовлекаются чаще, чем другие периферические суставы [7, 11]. Дактилит пальцев кистей и стоп наблюдается примерно у 1/3 пациентов. Считают, что он представляет собой, прежде всего, теносиновит сгибателя с отеком окружающих мягких тканей и различной степени выраженности синовитом мелких суставов [13–15]. Отличительной чертой раннего ПсА является вовлечение ДМФС, которое встречают у 20–39% пациентов [16].

В ряде исследований [7, 12, 17] показано, что ПсА начинается, главным образом, с периферического артрита. В шведской когорте раннего ПсА длительностью до 2 лет (в среднем 11 мес) у большинства обследованных (124 из 135) обнаружено преимущественное поражение периферических суставов по типу моно/олигоартрита (n=60) или полиартрита (n=64), и лишь у 7 (5%) человек отмечались признаки спондилита (аксиальный ПсА). При первом обращении дактилит обнаружен у 17%, изолированное поражение ДМФС – у 2 (1,5%) пациентов, а ремиссия на момент включения отмечена также у 2 пациентов [7].

Клинические проявления раннего ПсА могут быть недостаточно информативными, о чем свидетельствует исследование R. Scarpa и соавт. [12], выявившее существенное расхождение между данными клинического осмотра и сцинтиграфии. Клинические признаки поражения проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) были обнаружены у 20 (42,5%) больных, ДМФС – у 18 (38%) и коленных суставов – у 14 (30%), что в 1,5–2 раза меньше, чем по данным сцинтиграфии – у 26 (55%), 26 (55%) и 29 (62%) человек соответственно. Клинически поражение энтезисов отмечалось у 23% больных, а по данным сцинтиграфии – у 38%. У большинства больных (41 из 47) с очень ранним ПсА длительностью до 12 нед был выявлен периферический артрит, главным образом, олигоартрит (35 пациентов), тогда как спондилит в начале болезни обнаружен только у 6 человек. Авторами был сделан вывод, что на очень ранней стадии поражение периферических суставов при ПсА развивается как олиго-энтезоартрит, который нередко протекает субклинически.

Рентгенографию считают стандартным инструментальным методом обследования больных с воспалительными заболеваниями суставов. При раннем ПсА самыми частыми рентгенологическими изменениями являются отек мягких тканей, эрозии суставов, сужение суставной щели и периостит [10, 18].

МРТ позволяет получить четкое изображение мягких тканей, хряща и кости. С помощью этого метода при раннем периферическом ПсА могут быть обнаружены отек костного мозга (остеит), синовит, тендинит, теносиновит, отек мягких тканей, воспаление в местах прикрепления энтезисов, костные эрозии [13, 14, 18]. Синовит определяется как усиление интенсивности МР-сигнала в режимах T1 (с контрастированием), T2, STIR в областях, соответствующих анатомическому расположению синовии [19].

Цель исследования – сравнить данные клинического осмотра и различных методов визуализации (МРТ и рентгенография) суставов кистей и стоп при раннем периферическом ПсА.

Материал и методы

В исследование было включено 45 пациентов (14 мужчин и 31 женщина) с ПсА, соответствующих критериям CASPAR 2006 г. [4], с преимущественным поражением периферических суставов, средний возраст 42,08±13,7 года, медиана длительности ПсА 1 [(25-й; 75-й перцентили – 0,55; 2] год, медиана длительности псориаза 11,0 [2; 20] лет, без предшествующей терапии БПВП и локальной инъекционной терапии, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НИИР» РАМН в период с мая 2009 г. по декабрь 2010 г.

Пациентам проводили стандартное клиническое обследование периферических суставов и энтезисов. При ос-

мотре определяли индекс Ричи (ИР) [20], число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, а также наличие дактилита.

Дактилитом считали равномерную припухлость всего пальца в сочетании с багрово-цианотичным окрашиванием кожных покровов над межфаланговыми суставами кистей и стоп. Кроме того, пациент самостоятельно отмечал интенсивность боли в суставах (ОБП) и активность заболевания (ОЗП) за последнюю (до осмотра) неделю на визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм). Во время осмотра врач оценивал активность заболевания (ОЗВ, ВАШ, мм). Величину ЧПС, ИР, ОЗП использовали в дальнейшем для расчета индекса активности DAS по формуле:

$DAS = 0{,}54\sqrt{(ИР)} + 0{,}065 \cdot (ЧПС) + 0{,}330 \cdot \ln(СОЭ) + 0{,}0072 \cdot (ОЗП)$.

Для установления степени активности периферического артрита принимали следующие пороговые значения DAS: высокая активность – DAS >3,7; умеренная активность – 2,4< DAS ⩽3,7; низкая активность – DAS ⩽2,4 [19].

Клинические признаки теносиновита определяли при пальпации по ходу сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп соответственно с ладонной и подошвенной поверхности. Не позднее чем через 2 дня после клинического осмотра выполняли стандартное рентгенологическое обследование кистей и стоп в прямой проекции, а также МРТ тех же областей (МР-томограф Artoscan C, Esaote, Италия, 0,2 Т). Для выявления воспалительных изменений использовали режим градиент-эхо Т2 с подавлением жира в коронарной и сагиттальной проекциях. Два независимых специалиста-рентгенолога «слепым методом» оценивали полученные изображения дистальных отделов кистей: пястно-фаланговые (ПФС), ПМФС суставы, ДМФС – и стоп: плюснефаланговые суставы (ПлФС), ПМФС, ДМФС.

При статистической обработке результатов рассчитывали среднюю и ошибку средней величины (M±m), медиану и интерквартильный размах (Me[25-й; 75-й перцентили]), для определения значимости различий использовали критерий Фишера χ^2, статистически значимым считали уровень $p<0{,}05$.

Результаты

Во всей группе пациентов к моменту включения в исследование отмечалась умеренная активность ПсА по DAS, медиана составила 3,12 [2,21; 3,89]. Псориаз кожи отмечался у 40 больных в момент осмотра или в анамнезе, у 5 человек имелся семейный анамнез по псориазу, у одной больной – псориаз ногтей. В исследуемой группе клинические признаки энтезита (боль, припухлость) в местах прикрепления сухожилий различной локализации (область локтевых, коленных суставов, а также мест прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к задней поверхности пяточного бугра) выявлены у 33 (75,3%) больных.

Уровень ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) был в пределах нормы. Медиана ОЗП составила 51,5 [46,0; 49,0], ОЗВ – 49,0 [40,5; 67,5], ОБП 47,5 [31,5; 65,0], ЧБС 9,0 [5,5; 15,0], ЧПС 6,5 [3,5; 10,0], ИР 14,5 [8,0; 23,5].

У некоторых пациентов признаки артрита отмечались как при клиническом осмотре, так и с помощью МРТ. Субклинические признаки артрита обнаружены в 1/3 ПФС.

При клиническом осмотре воспалительные изменения суставов кистей и стоп были зафиксированы у 36 (80%) и 38 (84%), а при МРТ – у 31 (69%) и 32 (71%) больных соответственно. По данным МРТ кистей артрит ПМФС, ПФС и ДМФС наблюдался у 27 (87%), 21 (68%) и у 12 (40 %) из 31 пациента соответственно. Одновременное поражение трех суставов одного пальца (осевой артрит) кистей – у 14 (45%) больных.

По данным МРТ стоп артрит ПлФС обнаружен у 26 (81%), ПМФС – у 21 (66%), ДМФС – у 18 (56%) из 32 больных. Осевое поражение суставов пальцев стоп выявлено у 5 (15,6%) больных. Теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев кистей при клиническом осмотре найдены у 17 (37,7%), стоп – у 5 (11%), а при МРТ значимо чаще – у 22 (48,8%) и 24 (53,3%) пациентов соответственно (критерий Фишера, p=0,035).

На рис. 1 представлены данные клинического осмотра и МРТ суставов кистей пациентки с ранним периферическим ПсА.

На фото кистей (рис. 1, а) больной Б., 19 лет, в момент клинического осмотра признаки воспаления суставов (припухлость, боль) правой кисти отсутствуют, на МРТ (рис. 1, б и в) той же кисти обнаружены синовит (внутрисуставная жидкость) и отек капсулы сустава II ПФС справа.

На рис. 2 представлена иллюстрация отсутствия согласованности клинического осмотра и МРТ в диагности-

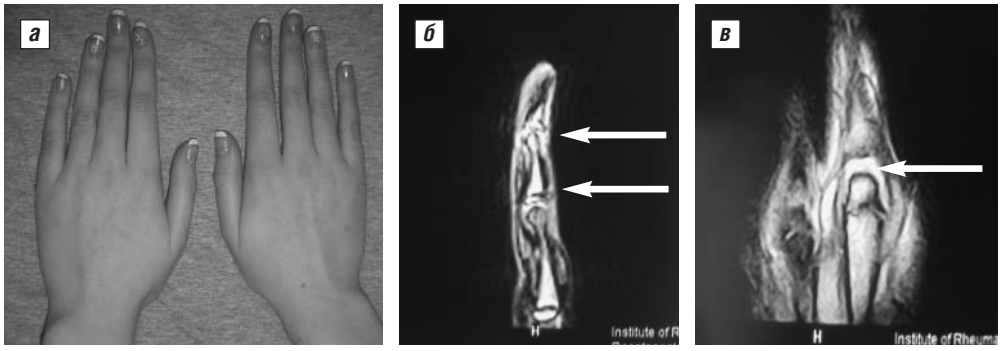


Рис. 1. Субклиническое поражение суставов правой кистей при раннем ПсА. *а* – отсутствие клинических признаков артрита II ПФС, V ПМФС и V ДМФС правой кисти; *б* – МРТ-картина синовита V ДМФС правой кисти (верхняя стрелка) и V ПМФС (нижняя стрелка); *в* – МРТ-картина синовита и отек капсулы II ПФС правой кисти (стрелка)

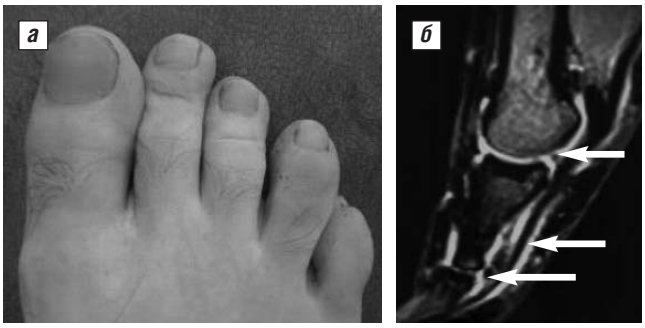


Рис. 2. Суставы правой стопы больного А., 37 лет. *а* – фото. Видна припухлость I пальца правой стопы как проявление раннего периферического ПсА; *б* – на МРТ той же области – теносиновит (экссудат по ходу сухожилия) сгибателя I пальца правой стопы (средняя стрелка), синовит – скопление жидкости в полости – I ПлФС правой стопы (верхняя стрелка) и МФС I пальца стопы (нижняя стрелка).

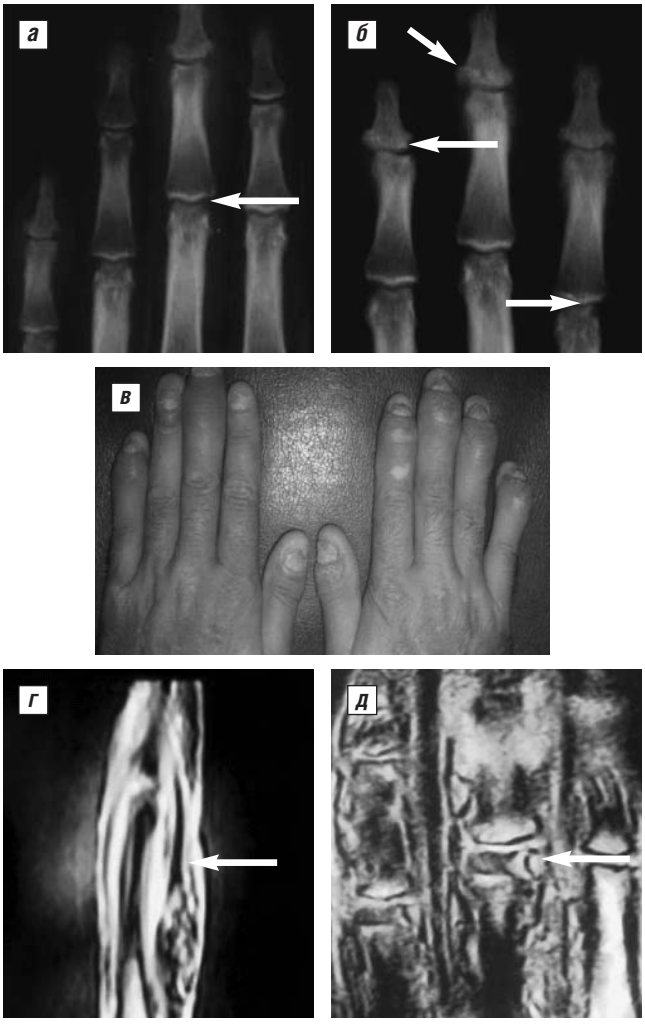


Рис. 4. На рентгенограммах кистей (*а* и *б*) видны эрозии костной ткани в области III левого ПМФС, IV правого ПМФС, а также II и III ДМФС с костной пролиферацией – характерный признак ПсА (стрелки). На фото (*в*) – клинические признаки артрита ДМФС (припухлость, покраснение) в сочетании с псориазом ногтей. На МРТ тех же областей (*г* и *д*) видны теносиновит сгибателя (белая жидкость вдоль сухожилия), отек мягких тканей, синовит (наличие внутрисуставной жидкости) и эрозия III ПМФС левой кисти, которая не определяется на рентгенограмме (*а*)

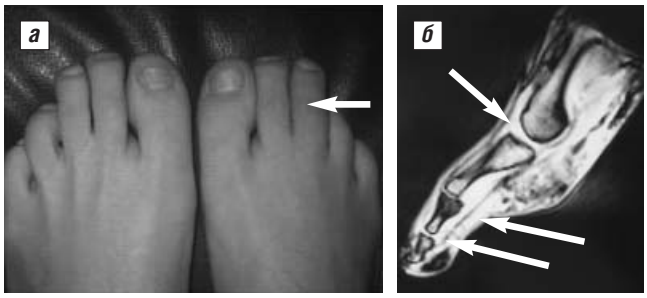


Рис. 3. Клинические и МРТ-изменения при дактилите. *а* –клинические признаки дактилита III пальца правой стопы: припухлость всего пальца, изменение цвета кожных покровов над пораженными суставами – типичный признак ПсА; *б* – МРТ той же области: видны признаки теносиновита сгибателя и разгибателя III пальца правой стопы (отек сухожилия, большое количество жидкости по ходу сухожильного влагалища) и синовит (наличие внутрисуставной жидкости) ПФС, ПМФС и ДМФС того же пальца

ке теносиновита стоп у больных ранним периферическим ПсА. Признаки теносиновита сгибателя I пальца правой стопы в 7% случаев определялись только при МРТ, но не при клиническом осмотре.

Дактилит был выявлен у большинства (75%) обследуемых больных с ранним периферическим ПсА. Установлено, что дактилит формируется в результате воспаления как сухожилий (теносиновит), так и артрита межфаланговых суставов (МФС).

На рис. 3 представлена иллюстрация клинических и МРТ-изменений, которые сопровождают дактилит у больных ранним периферическим ПсА.

Следует отметить, что эрозии при МРТ были выявлены в 24,4% случаев, что значимо больше, чем с помощью рентгенографии (20%; критерий Фишера; p=0,022).

На рис. 4 представлены фото с клинического осмотра, рентгенограммы и МРТ кистей пациента с ранним ПсА длительностью 2 года с преимущественным поражением ДМФС кистей и псориазом ногтей. При клиническом осмотре выявлены признаки артрита (припухлость, покраснение) только ДМФС кистей, на рентгенограммах видны множественные эрозии суставных поверхностей кистей, костная пролиферация, на МРТ – теносиновит пальцев кистей, а также эрозия сустава, которая не определяется на рентгенограмме той же области.

Заключение. В целом клиническое исследование показало, что у больных ранним периферическим ПсА без предшествующей терапии БПВП наблюдается, главным образом, асимметричный полиартрит (80% случаев) с дактилитом (75% случаев), энтезитом (75,3%) и теносиновитом сгибателей пальцев кистей (38%) и стоп (11%). МРТ суставов позволяет выявить многочисленные патологические изменения у исследуемой группы пациентов уже на ранней стадии: синовит суставов кистей у 69%, стоп – у 71%, теносиновит сгибателей пальцев кистей – у 49%, пальцев стоп – у 57%, а также отек костной ткани – у 24%, эрозии – у 24% и отек мягких тканей – у 18% больных. В то же время при стандартной рентгенографии у 5% больных были обнаружены кистовидные просветления костной ткани, у 20% – эрозии суставных поверхностей и у 18% костная пролиферация – избыточный рост костной ткани на краях суставов. Показано, что при раннем периферическом ПсА в кистях в патологический процесс

чаще вовлекаются ПМФС и ПФС, а в стопах – ПлФС и ПМФС. При этом артрит ДМФС кистей и стоп на ранней стадии заболевания наблюдается с одинаковой частотой (от 40 до 56%).

Костную пролиферацию относят к типичным рентгенографическим проявлениям ПсА: наряду с такими клиническими симптомами заболевания, как псориаз и дактилит, этот признак включен в классификационные критерии ПсА CASPAR (**C**l**AS**sification criteria for **P**soriatic **AR**thritis, чувствительность/специфичность 0,987/0,914) [20]. Данные критерии одинаково чувствительны как для развернутого ПсА (чувствительность 97,2%), так и для раннего ПсА (чувствительность 99,1%) [21, 22]. В то же время роль костной пролиферации в прогрессировании заболевания и ее значимость в качестве классификационного признака ПсА на ранней стадии уточняется.

В нашей когорте пациентов с длительностью ПсА до 2 лет без предшествующего приема БПВП костная пролиферация встречалась менее чем у 1/3 обследованных. Те же данные получены в исследовании V. Chandran и соавт. [20], где костная пролиферация наблюдалась у 21% больных с длительностью ПсА до 2,5 года (n=107), причем в группе пациентов с длительным ПсА ее частота вдвое выше (40%).

В итальянской когорте показано, что при длительности ПсА до 3 мес этот признак встречается только у 4,2% пациентов [22].

МРТ позволяет выявить эрозии костей и теносиновит сгибателей пальцев кистей и стоп достоверно ($p<0,05$) чаще, чем это можно сделать с помощью рентгенографического метода и при клиническом осмотре.

При отсутствии лечения у 24% больных отмечалась деструкция суставов. Данные факторы в настоящее время считают признаками неблагоприятного прогноза ПсА [1].

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что одним из направлений совершенствования ранней диагностики ПсА является использование МРТ-визуализации суставов кистей и стоп. Она позволяет эффективно выявлять характерную для данного заболевания патологию мягких тканей, а также деструктивные изменения суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Palazzi C., D'Agostino L., D'Amico E. et al. Asymptomatic erosive peripheral psoriatic arthritis: a frequent finding in Italian patients. Rheumatology (Oxford) 2003;42:909–11.
3. Waldschmidt J.G., Rilling R.J., Kajdacsy-Balla A.A. et al. In vitro and in vivo MR imaging of hyaline cartilage: zonal anatomy and pathologic condition. Radiographics 1997;17:1387–402.
4. Punzi L., Pianon M., Rossini P. et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. Ann Rheum Dis 1999; 58:226–9.
5. Harrison B.J., Silman A.J., Barrett E.M. et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 1997;24:1744–9.
6. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1460–8.
7. Lindqvist U., Alenius G.-M., Husmark T. et al. The swedish early psoriatic arthritis register – 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008;35:668–73.
8. Gladman D., Shuckett R., Russell M. et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients.Q J Med 1987;62:127–41.
9. Harrison B.J., Silman A.J., Barrett E.M. et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 1997;24:1744–9.
10. Hitchon C.F., Peschken C.A., Shaikh S. et al. Early undifferentiated arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:605–26.
11. Olivieri I., D'Angelo S., Padula A., Palazzi C. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2008;35:3–5.
12. Scarpa R., Cuocolo A., Peluso R. et al. Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum. J Rheumatol 2008;35:137–41.
13. Olivieri I., Barozzi L., Favaro L. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. Arthr Rheum 1996;39:1524–8.
14. Olivieri I., Barozzi L., Pierro A. et al. The dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1997;24:926–30.
15. Kane D., Greaney T., Bresnihan B. et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. J Rheumatol 1999;26:1746–51.
16. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis – «DIP or not DIP revisited». Rheumatology (Oxford) 2003;42:1469–76.
17. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях. Cons med 2005;7:14–24.
18. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная томография в остеологии. М.: Медицина, 2006;200 с.
19. Gladman D., Helliwell P., Mease P. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis. Arthr Rheum 2004;50:24–35.
20. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthr Rheum 2006;54:2665–73.
21. Chandran V., Schentag G., Gladman D. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. J Rheumatol 2008;35:2069–70.
22. D'Angelo S., Mennillo G., Cutro M. et al. Sensitivity of the classification criteria in early psoriatic arthritis. J Rheumatol 2009;36:368–70.

Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»)

М.М. Подворотова[1], И.С. Дыдыкина[1], Е.А. Таскина[1], Т.А. Раскина[2], М.А. Королева[2], А.А. Мурадянц[3], Е.С. Жугрова[4], А.А. Синенко[5], Д.В. Пешехонов[6], А.Э. Сизиков[7], Н.А. Ильина[7], П.С. Дыдыкина[1], Е.В. Петрова[1], В.Н. Сороцкая[8], Т.Ю. Большакова[9], Е.А. Капустина[9], И.Б. Виноградова[10], Л.И. Алексеева[1], А.В. Смирнов[1], Е.Л. Насонов[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва, [2]ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский институт» Минздрава России, Кемерово, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, [4]ГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Санкт-Петербург, [5]ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Владивосток, [6]ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздраа России, Воронеж, [7]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, [8]ГУЗ «Областная клиническая больница», Тула, [9]ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, [10]ГУЗ «Областная клиническая больница», Ульяновск

[1]Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; [2]Kemerovo State Medical Institute, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; [3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [4]Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [5]Territorial Clinical Hospital, Vladivostok; [6]N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Voronezh; [7]Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; [8]Regional Clinical Hospital, Tula; [9]Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk; [10]Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk

Контакты: Марина Михайловна Подворотова **ink032@mail.ru**

Contact: Marina Mikhailovna Podvorotova **ink032@mail.ru**

Поступила 16.10.12

Переломы костей у больных ревматоидным артритом (РА) возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции. Нередко они приводят к снижению качества жизни, к инвалидизации и смерти пациентов. Следует отметить, что факторы риска (ФР) переломов при РА на достаточной выборке в России не изучались, отсутствуют рекомендации по профилактике переломов у этой категории больных.

Цель – сопоставить группы больных РА с переломами в анамнезе и без них для дальнейшего выделения возможных ФР переломов.

Материал и методы. Включены 254 женщины в возрасте от 18 до 85 лет с диагнозом РА из базы данных многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», наблюдавшиеся в период с 2010 по 2011 г.

Пациентки разделены на две группы: с малотравматическими переломами в анамнезе (группа 1) – 101 (39,8%) и без переломов (группа 2) – 153 (60,2%) человека. Больные в группе 1 были старше, чем в группе 2 (средний возраст соответственно 59,8 и 56,1 года). Менопауза зафиксирована в 88,1 и 77,8% случаев. Группы различались по длительности РА – в среднем соответственно 15,5 и 11,5 года.

Результаты. Переломы в анамнезе ассоциировались с назначением глюкокортикоидов (ГК), большей кумулятивной дозой и длительностью приема ГК. У больных в группе 1 показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) были ниже во всех исследуемых участках скелета и чаще соответствовали остеопорозу. Осложнения РА, такие как амилоидоз и остеонекроз, достоверно чаще выявлялись у больных с переломами в анамнезе.

Заключение. Наиболее вероятными ФР переломов у больных РА являются возраст, длительный прием ГК в больших дозах, низкие значения МПКТ, тяжелое течение РА и наличие его осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, переломы, факторы риска.

RISK FACTORS FOR FRACTURES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS OF THE MULTICENTER PROGRAM «OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DIAGNOSIS, RISK FACTORS, FRACTURES, TREATMENT»)

M.M. Podvorotova[1], I.S. Dydykina[1], E.A. Taskina[1], T.A. Raskina[2], M.A. Koroleva[2], A.A. Muradyants[3], E.S. Zhugrova[4], A.A. Sinenko[5], D.V. Peshekhonov[6], A.E. Sizikov[7], N.A. Ilyina[7], P.S. Dydykina[1], E.V. Petrova[1], V.N. Sorotskaya[8], T.Yu. Bolshakova[9], E.A. Kapustina[9], I.B. Vinogradova[10], L.I. Alekseyeva[1], A.V. Smirnov[1], E.L. Nasonov[1]

In patients with rheumatoid arthritis (RA), bone fractures occur 1.5–2 times more frequently than in the population. They often lead to reduced quality of life, to disability and death in the patients. It should be noted that risk factors (RFs) for fractures have not been studied on a sufficient sample in Russia; there are no recommendations on the prevention of fractures in this category of patients.

Objective: to compare groups of RA patients with and without a history of fractures to further identify possible RFs for fractures.

Subjects and methods. The trial included 254 patients aged 18 to 85 years, diagnosed with RA, from the database of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment», who had been followed up in 2010 to 2011.

The patients were divided into two groups: 1) 101 (39.8%) patients with a history of low-trauma fractures and 2) 153 (60.2%) patients without a history of fractures. In Group 1, the patients were older than in Group 2 (mean age 59.8 and 56.1 years, respectively). Menopause was recorded in 88.1 and 77.8% of cases, respectively. The groups differed in the duration of RA – an average of 15.5 and 11.5 years, respectively

Results. The fractures in the history were associated with the use of glucocorticoids (GC), their higher cumulative dose and use duration. In Group 1 patients, the bone mineral density (BMD) was lower in all study skeleton portions and more frequently corresponded to osteoporosis. RA complications, such as amyloidosis and osteonecrosis, were more common in the patients with a history of fractures.

Conclusion. In RA patients, the most likely RFs of fractures are age, the long-term intake of large-dose GC, low BMD, the severe course of RA, and the presence of its complications.

Key words: rheumatoid arthritis, fractures, risk factors.

Ревматоидный артрит (РА) – самое частое аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. По некоторым данным, от 0,5 до 1,0% людей в мире страдает РА [1]. Среди наиболее частых социально значимых, жизнеугрожающих осложнений течения и терапии РА рассматриваются кардиоваскулярные катастрофы, серьезные инфекции, амилоидоз и переломы различных локализаций, которые, по данным зарубежных авторов, у больных РА возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции. По сообщению C. Cooper и соавт. [2], для перелома шейки бедренной кости, который является наиболее опасным для жизни и трудоспособности, отношение шансов достигает 2,1, а по данным финских авторов [3] – 3,26. Не менее значимой причиной снижения качества жизни и инвалидизации являются переломы позвонков. У больных РА они случаются в 2–4 раза чаще [4–6].

Среди основных причин переломов у больных РА наиболее значимыми являются снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), прием и кумулятивная доза глюкокортикоидов (ГК), менопауза, низкий индекс массы тела и склонность к падениям. Однако наибольший интерес представляет вклад самого заболевания.

Известно, что периартикулярный остеопороз (ОП) является наиболее ранним признаком изменений костной ткани при РА, а генерализованный ОП присоединяется позже. В патогенезе вторичного ОП и эрозивно-деструктивных изменений в суставах при РА ключевую роль играют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ1 и др. Они способны связываться с рецепторами на поверхности остеокластов, запуская процессы костной резорбции. В результате дисбаланса между костеобразованием и костной резорбцией нарушается минерализация, изменяются структура и микроархитектоника костной ткани, уменьшается плотность кости. Это приводит к возникновению ОП, снижению прочности кости и, следовательно, к переломам.

Опубликовано несколько зарубежных исследований, в которых анализировались возможные ФР переломов у больных РА. Часть из них проведены на небольших выборках, что повлияло на репрезентативность полученных результатов [7, 8]. В некоторых авторы исследовали лишь те или иные локализации переломов (например, только вертебральные [1, 4, 7, 9], или, напротив, вневертебральные переломы [3, 10]), в других – круг анализируемых потенциальных ФР был слишком мал и многие важные характеристики РА или терапии ГК не рассматривались [11]. Поэтому вопрос: «Кто же из больных РА имеет наибольший риск переломов и кому требуется первоочередное назначение профилактических или лечебных мероприятий и на каком этапе?» – остается нерешенным.

Цель исследования – охарактеризовать группы больных РА с переломами в анамнезе и без них для дальнейшего выделения возможных ФР переломов.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», выполненной за период 2010–2011 гг., в которую включены мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., прошедшие денситометрическое обследование и с возможностью динамического наблюдения на протяжении не менее 3 лет. Для настоящего исследования отобраны 254 женщины в возрасте от 18 до 85 лет, с давностью заболевания от полугода до 42 лет. На всех больных заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки. Сведения о больных включают результаты опроса, оценки коморбидных состояний, осмотра, определения СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), гемоглобина, общепринятых биохимических показателей, индекса DAS28, заполнение анкет оценки качества жизни (HAQ). Выполнена рентгенография кистей и стоп, грудного и поясничного отделов позвоночника. Счет эрозий и сужений суставных щелей по методу Шарпа произведен у 108 больных (заведующий лабораторией лучевой диагностики ФГБУ «НИИР» РАМН д.м.н. А.В. Смирнов), оценка деформаций по методу Genant выполнена у 173 больных в возрасте от 18 до 65 лет. МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L_I–L_{IV}) определена у 198, в шейке бедра – у 184, в средней трети лучевой кости – у 134 больных с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorbtiometry – DXA) на аппарате Hologic QDR1000. У женщин в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза был установлен по снижению Т-критерия на 2,5 стандартного отклонения и больше, у женщин с сохраненным менструальным циклом – по уменьшению Z-критерия на 2,5 стандартного отклонения и более в соответствии с рекомендациями международного общества по клинической денситометрии 2007 г. [12]. Значения МПКТ от –1 до –2,5 стандартного отклонения по Т- (или Z-) критерию у женщин после и до менопаузы соответственно расценены как остеопения.

Особое внимание было уделено анализу анамнестических данных о переломах: характер перелома (перелом в результате травмы или малотравматический, полученный при падении с высоты собственного роста), возраст больной на момент возникновения перелома, возникновение перелома до или после начала РА, менопаузы, количество и локализация переломов. Сведения о переломах подтверждены медицинской документацией или рентгенограммами.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Biostatistics version 4.03, Statistic 6.0.

254 женщины, страдающие РА и включенные в исследование, были разделены на две группы: с малотравматическими переломами в анамнезе (1-я группа) – 101 (39,8%) и без переломов (2-я группа) – 153 (60,2%) человека (табл. 1).

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 59,8±11,8 года, а 2-й группы – 56,1±11,4 года ($p<0,05$). Антропометрические характеристики больных, такие как рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, в обеих группах были сопоставимы. У 89 (88,1%) и 119 (77,8%) женщин в 1-й и 2-й группах соответственно на момент обследования наступила менопауза ($p<0,05$). Дли-

тельность менопаузы и средний возраст больных при ее наступлении в группах не различались. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту на момент установления диагноза РА, однако продолжительность болезни оказалась существенно выше у больных с переломами (15,5±9,7 года), чем без переломов (11,5±7,8 года; p<0,001). Длительность болезни превышала 10 лет у 61,6% больных в 1-й и у 45,0% больных во 2-й группе.

Результаты. Более половины больных обеих групп имели III или IV рентгенологическую стадию РА по Штейнброкеру. При этом IV стадия РА встречалась достоверно чаще в группе больных с переломами (p<0,05). Число эрозий и сужений суставных щелей, а также общий счет по Шарпу в группах с переломами и без переломов существенно не различались (p>0,05).

Различий в оценке степени активности заболевания по DAS28 между группами не выявлено. В обеих группах на момент исследования преобладали больные с умеренной степенью активности. Среднее значение HAQ у больных с переломами оказалось выше, чем без переломов: 1,720±0,755 и 1,431±0,806 соответственно (p<0,05). HAQ >2 баллов имели 39,5 и 24,8% женщин 1-й и 2-й группы (p<0,05). Низкие значения HAQ (<1 балла), во 2-й группе, напротив, встречались достоверно чаще, чем в 1-й (29,1 и 11,6%; p<0,01).

Внесуставные проявления РА были отмечены у 58 (59,8%) женщин с переломами и у 58 (39,5%) без переломов (p<0,01). Количество обострений артрита у больных в течение прошедшего года было сопоставимым.

Больных, получавших ГК в течение 3 мес и более, в 1-й группе было достоверно больше, чем во 2-й (соответственно 78,2 и 66,7%; p<0,05), кумулятивная доза ГК в 1-й группе также была достоверно выше, чем во 2-й, и составила 19,037±18,724 и 13,999±13,769 г (p<0,05), а продолжительность приема ГК оказалась 84,4±67,0 и 63,8±55,2 мес соответственно (p<0,01). При этом начальная и среднесуточная дозы ГК, возраст больных на момент начала гормональной терапии, частота назначения ГК до и после наступления менопаузы были сопоставимы.

На момент обследования базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 80,2% больных 1-й и 89,5% больных 2-й группы (p<0,05), при этом средняя продолжительность терапии БПВП, не различалась между группами. Пациентов, получавших в анамнезе генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), было немного (всего 49 человек). Их количество в группах было сопоставимым.

Особое внимание было уделено анализу МПКТ (табл. 2). ОП в поясничном отделе позвоночника (L_I–L_{IV}) был установлен у 42,7% больных 1-й и у 26,5% больных 2-й группы (p<0,05); остеопения – у 42,7 и 43,6% соответственно (p>0,05). ОП в шейке бедра наблюдался у 39,4 и 24,1% (p<0,05), а остеопения – у 46,5 и 50,0% больных (p>0,05). В костях предплечья ОП диагностирован у 67,3% женщин с переломами и у 41,0% без таковых (p<0,05).

Мы сопоставили в группах частоту осложнений РА (амилоидоза и остеонекроза) и сопутствующих заболеваний (гипотиреоза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, хронических обструктивных заболеваний легких), негативное влияние которых на состояние костной ткани подтверждено данными литературы. Сопутствующие заболевания были выявлены у 85 (84,2%) больных в 1-й и у 108 (70,6%) – во 2-й группе (p<0,05). Артериальной гипертензией страдали 71 (70,3%) и 86 (56,2%) женщин 1-й и 2-й групп соответственно (p<0,05), однако количество больных, постоянно принимающих антигипертензивные и мочегонные препараты, роль которых обсуждается в увеличении риска падений, оказалось сопоставимым. Кардиоваскулярные катастрофы (инсульты головного мозга, инфаркты миокарда) с равной частотой встречались в группах с переломами и без

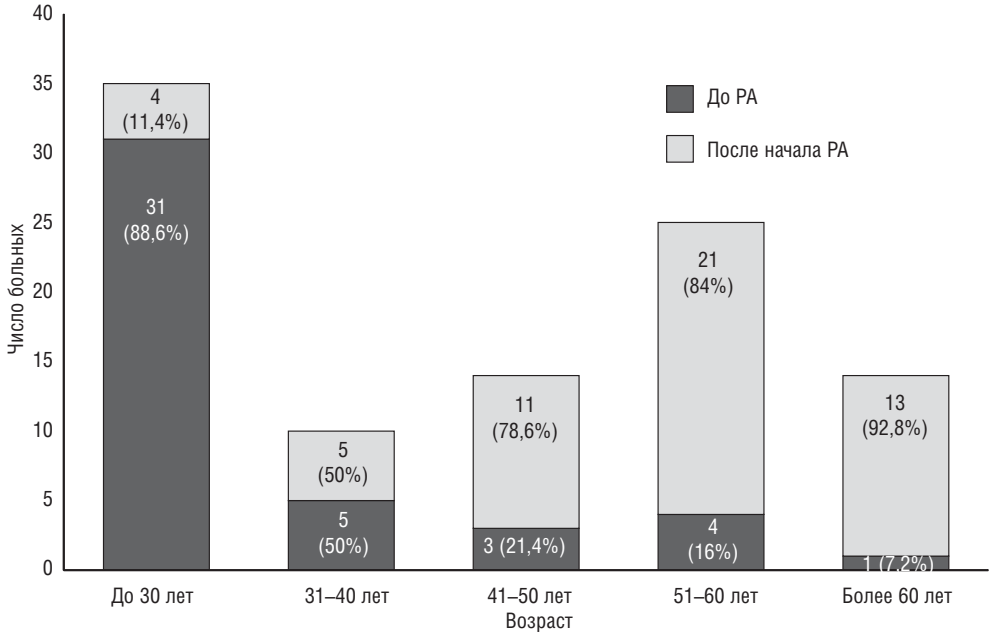
Таблица 1 Антропометрическая и клинико-рентгенологическая характеристика больных

Показатель	Группа 1 (с переломами), n=101 (39,8%)	Группа 2 (без переломов), n=153 (60,2%)
Возраст, годы, M±σ	59,8±11,8*	56,1±11,4
Рост, см, M±σ	160,3±9,6	162,1±9,5
Масса тела, кг, M±σ	66,9±13,4	68,5±13,3
ИМТ, кг/м², M±σ	26,1±5,2	26,0±4,8
Менопауза, n (%)	89 (88,1)*	119 (77,8)
Длительность менопаузы, годы, M±σ	13,0±8,3	11,5±8,2
Длительность РА, годы, M±σ	15,5±9,7*	11,5±7,8
Длительность РА >10 лет, n (%)	61 (61,6)*	68 (45,0)
Стадии РА, n (%):		
I	1 (1,1)	8 (5,8)
II	21 (22,8)	45 (32,6)
III	34 (37,0)	50 (36,2)
IV	36 (39,1)*	35 (25,4)
DAS28, M±σ	4,7±1,2	4,7±1,2
HAQ, M±σ:	1,720±0,755*	1,431±0,806
<1,0, n (%)	10 (11,6)*	34 (29,1)
1–2, n (%)	42 (48,9)	54 (46,1)
>2,0, n (%)	34 (39,5)*	29 (24,8)
Счет костных эрозий (по Шарпу), M±σ	49,3±49,6	32,1±43,0
Счет сужений суставных щелей (по Шарпу), M±σ	96,1±36,9	92,4±34,3
Общий счет по Шарпу, M±σ	145,2±81,4	124,5±71,4
Прием ГК >3 мес в анамнезе, n (%)	79 (78,2)*	102 (66,7)
Кумулятивная доза ГК, г, M±σ	19,036±18,724*	13,999±13,769
Длительность приема ГК, мес, M±σ	84,4±67,0*	63,8±55,2
Амилоидоз, n (%)	6 (5,9)*	2 (1,3)
Остеонекроз, n (%)	31 (30,7)*	20 (13,1)
Внесуставные проявления, n (%)	58 (59,8)*	58 (39,5)
Есть сопутствующие заболевания, n (%):	85 (84,2)*	108 (70,6)
артериальная гипертензия	71 (70,3)*	86 (56,2)
тяжелые заболевания ЖКТ	37 (36,6)*	32 (20,9)
заболевания легких	27 (26,7)	28 (18,3)
сахарный диабет	5 (4,9)	8 (5,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Таблица 2 Частота ОП, n (T- или Z-критерий <–2,5)

Больные РА	МПКТ, локализация		
	L_I–L_{IV}	шейка бедра	предплечье
Группа I (с переломами)	n=82 35 (42,7%)*	n=71 28 (39,4%)*	n=52 35 (67,3%)*
Группа II (без переломов)	n=117 31 (26,5%)	n=112 27 (24,1%)	n=78 32 (41,0%)



Возраст и состояние на момент возникновения первого перелома у больных РА

них: 10 случаев в 1-й и 8 – во 2-й группе. При этом амилоидоз у больных с переломами выявлялся достоверно чаще, чем без переломов: 6 (5,9%) и 2 (1,3%) случая соответственно ($p<0,05$); диагноз подтвержден биопсией. В 1-й группе было также существенно больше больных с остеонекрозом той или иной локализации – 31 (30,7%) и 20 (13,1%) и после эндопротезирования (19,8 и 5,9% соответственно; $p<0,001$).

У 45 (44,5%) женщин перелом возник до начала РА, в возрасте 26,5±16,0 года, у 56 (55,5%) – после начала заболевания, средний возраст на момент перелома составил 51,6±13,7 года (см. рисунок). У 46 (46,5%) больных переломы возникли после наступления менопаузы, у 53 (53,5%) – до. У половины больных (50 из 101) в анамнезе было более одного случая малотравматического перелома. Всего установлено 178 случаев переломов. Наиболее частыми локализациями переломов оказались кости предплечья – 32 (18,0%) случая и кости голени – 24 (13,5%) случая. Переломы позвонков (в том числе деформации с индексом по Genant <0,80, выявленные при рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции) имели 19 (18,8%) женщин. У 10 (9,9%) больных в анамнезе были переломы проксимального отдела бедренной кости; 6 из них проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Средний возраст больных на момент перелома шейки бедра составил 50,5±16,0 года (табл. 3).

Мы выделили подгруппу больных (n=20) с переломами, дебют заболевания у которых приходился на возраст от 16 до 30 лет (в период моделирования костной ткани и формирования пика костной массы). Средний возраст на момент возникновения первого перелома у этих больных составил 32,3+17,0 года. У 9 (45%) человек в подгруппе было более одного перелома, всего отмечено 37 случаев переломов, что составило 20,8% от всех анализируемых переломов. Среди переломов предплечья в группе с дебютом РА от 16 до 30 лет было 7 (21,9%), голени – 4 (16,7%), позвонков – 5 (26,3%), бедра – 4 (40,0%) случая.

Обсуждение

Из 254 больных РА, включенных в исследование, более 1/3 (39,8%) имели в анамнезе малотравматические переломы. Они ассоциировались с возрастом, наступлением менопаузы, большей продолжительностью РА, длительным приемом и высокой кумулятивной дозой ГК. У этих больных чаще отмечались внесуставные проявления и осложнения РА. Возникновение переломов было также связано с низкой МПКТ.

В отличающемся по дизайну исследовании S.Y. Kim и соавт. [13], где ФР переломов определялись при сопоставлении больных РА с группой без РА, авторы показали, что высокому риску остеопоретических переломов подвержены лица 65–74 лет (относительный риск 2,18 для женщин, больных РА, в сравнении с женщинами без РА). Однако наибольшее значение, по результатам данного исследования, имели предшествующие переломы и женский пол. Пероральный прием ГК в анамнезе также имел значение. Авторами не отмечено существенного влияния снижения МПКТ на риск возникновения переломов у больных РА.

В самой масштабной по количеству участников работе британских ученых [5] были проанализированы наиболее значимые ФР переломов у больных РА и в группе контроля. В этом исследовании показано, что больные РА имеют повышенный риск переломов, в особенности переломов бедра и позвонков. Наибольшее влияние на вероятность возникновения переломов (в ча-

Таблица 3 Характеристика больных с переломом шейки бедренной кости (n=10)

Показатель	Значение
Возраст на момент перелома, M±σ	50,5±16,0
Возраст на момент установления РА, M±σ	39,4±18,6
ИМТ, M±σ	16,5+32,0
Терапия ГК, %	100
Остеонекроз, %	70

стности, переломов бедра) оказали, по мнению авторов, длительность РА свыше 10 лет, низкий ИМТ, а также прием ГК. Исследователи отметили, что риск переломов у больных РА оставался высоким даже при исключении при расчетах лиц, когда-либо принимавших ГК. Как отметили сами авторы, столь незначительная роль ГК в возникновении переломов, возможно, связана с тем, что в данном исследовании их принимали лишь 1/4 больных РА, что отражает ситуацию в Европе, но не в странах (в том числе в США), где терапией ГК охвачено до 75% больных РА.

По результатам проспективного когортного исследования японских ученых [11] с участием 1733 женщин, больных РА, были определены наиболее значимые ФР переломов, среди которых: возраст старше 70 лет, высокие значения HAQ, низкий уровень СРБ и переломы в анамнезе. О влиянии ограничения функциональных возможностей и снижения физической активности, которые в значительной мере отражаются при подсчете показателя HAQ, сообщалось уже неоднократно. В данной работе особенно высоко оценено значение данного показателя для возникновения переломов костей любой из анализируемых авторами локализаций. В нашем исследовании в группе больных РА с переломами в анамнезе также зафиксировано высокое среднее значение HAQ.

Мы не обнаружили значимой связи переломов с активностью РА по DAS28 и рентгенологической выраженностью деструктивных изменений суставов на момент исследования. Субъективная оценка врачом степени активности РА в исследуемых группах также не различалась. В большинстве работ, продемонстрировавших связь между высокой активностью болезни и случаями переломов, помимо клинических параметров активности, как и в настоящем исследовании, учитывались лабораторные показатели (СОЭ, уровень СРБ, РФ и др.) [1, 6]. Причиной расхождения результатов может быть особенность выборки (например, только госпитализированные больные, текущая активность заболевания большинства из которых была высокой). В нашем исследовании использованы данные как амбулаторных, так и стационарных больных, и более чем у половины из них активность РА была умеренной. Кроме того, для оценки вклада воспалительной активности в риск возникновения переломов необходимо наблюдение больных в динамике с анализом эффективности антиревматической терапии и приверженности лечению.

Нельзя не отметить связь между низкими показателями МПКТ во всех анализируемых областях и переломами у наших больных. Известно, что характеристика костной ткани (масса, плотность, архитектоника, степень минерализации и др.) является показателем прочности кости, а ОП – чрезвычайно значимый ФР возникновения переломов у больных РА. Негативная роль снижения МПКТ неоднократно подтверждена в зарубежных исследованиях, посвященных изучению ФР переломов [1, 10, 14, 15]. Казалось бы, связь между ОП и риском возникновения переломов не должна вызывать сомнений, лица с низкой костной массой подвержены большему риску переломов [16], однако, по данным литературы, эти закономерности остаются спорными [4, 8, 17] и требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что непосредственно РА является фактором, способствующим потере МПКТ, заболеванием, увеличивающим риск развития остеопороза (*уровень доказательности А*) [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. El Maghraoui A., Rezqi A., Mounach A. et al. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. Rheumatology 2010;49:1303–10.
2. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann Rheum Dis 1995;54:49–52.
3. Huusko T.M., Korpela M., Karppi P. et al. Threefold increased risk of hip fracture with rheumatoid arthritis in Central Finland. Ann Rheum Dis 2001;60:521–2.
4. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. BMJ 1993;306:558.
5. Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W.J. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:3104–12.
6. Baskan B.M., Sivas F., Alemdaroglu E. et al. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007;27:579–84.
7. Курсевич В.В., Руденко Э.В., Филиппович Н.С. и др. Остеопоротические деформации и переломы позвоночника у больных ревматоидным артритом. Нов луч диагн 2002;1–2:20–2.
8. Kay L.J., Holland T.M., Platt P.N. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. Ann Rheum Dis 2004;63:1690–2.
9. Orstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associated with clinical variables and bone mineral density. Arthr Rheum 2003;49:355–60.
10. Orstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. Ann Rheum Dis 2004;63:177–82.
11. Furuya T., Kotake S., Inoue E. et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. J Rheumatol 2007;34:303–10.
12. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
13. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthr Res Ther 2010,12:154.
14. Michel B.A., Bloch D.A., Wolfe F., Fries J.F. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. J Rheumatol 1993;20:1666–9.
15. Arai K., Hanyu T., Sugitani H. et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Metab 2006;24:118–24.
16. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003;524 с.
17. Hyun Soo Oh, Won Park, Wha Sook Seo, Jong Suk Park. Meta-analysis on the risk factors for fracture in patients with rheumatoid arthritis. J Korean Rheum Assoc 2010;17:23–35.
18. Kanis J.A., Johanson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2000;19:893–9.

Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки

С.М. Носков, А.А. Заводчиков, К.Ю. Широкова, И.Г. Красивина, А.А. Лаврухина

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Контакты: Андрей Александрович Заводчиков **and-zavodchikov@yandex.ru**

Contact: Andrei Aleksandrovich Zavodchikov **and-zavodchikov@yandex.ru**

Поступила 11.07.12

В статье рассматривается проблема жесткости артериальной стенки при ревматических заболеваниях. Показана роль воспаления в патогенезе увеличения сосудистой жесткости, рассмотрены ее механизмы на уровне изменения клеточных компонентов, клинические признаки ассоциации воспаления и артериальной жесткости и возможности ее уменьшения, поиск новых терапевтических стратегий снижения жесткости артериальных сосудов с помощью применения противоревматических препаратов.
Ключевые слова: воспаление, сосудистая жесткость, ревматические заболевания.

SIGNIFICANCE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR WALL STIFFNESS

S.M. Noskov, A.A. Zavodchikov, K.Yu. Shirokova, I.G. Krasivina, A.A. Lavrukhina

This review deals with arterial wall stiffness in rheumatic diseases. It shows a role of inflammation in the pathogenesis of increased vascular stiffness, considers its mechanisms at the level of altered cell components, the clinical signs of an inflammation-arterial stiffness association and the possibilities of its reduction, and a search for novel therapeutic strategies to diminish the stiffness of arterial vessels with antirheumatic drugs.
Key words: inflammation, vascular stiffness, rheumatic diseases.

Увеличение артериальной жесткости является следствием фиброза и деградации эластичных волокон крупных артерий. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической артериальной гипертензии (АГ). В свою очередь увеличение систолического артериального давления (САД) – важная причина неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение жесткости артерий связано с повышением риска развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности независимо от артериального давления (АД) [1–3].

Повышенная жесткость артерий ассоциируется с процессом старения и часто сочетается с гипертензией, высоким потреблением натрия, сахарным диабетом, дислипидемией, ожирением, нейрогормональной активацией симпатической нервной системы [4, 5]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому воспалению, гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, повышенной деградации коллагена и эластина [6, 7].

Важную роль в патогенезе увеличения жесткости артериальной стенки может играть воспаление.

Механизмы повышения артериальной жесткости: изменения клеточных компонентов

Увеличение артериальной жесткости проявляется утолщением комплекса «интима–медиа», что сопровождается изменением просвета артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением количества коллагена и снижением содержания эластина. Характерным проявлением увеличения артериальной жесткости является усиление фрагментации молекул эластина, что опосредовано активацией различных типов матриксных металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеиназ [8].

Активность ММП в среднем и внутреннем слоях артериальных сосудов увеличивается с возрастом, и одновременно снижается активность тканевого ингибитора металлопротезиназы 2 (ТИМП2), являющегося эндогенным антагонистом ММП. Относительный дисбаланс между ММР и ТИМП2 играет важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и последующем изменении артериальной жесткости. В дополнение к деградации эластина коллагенолитическая активность ММП приводит к созданию рыхлого, более жесткого коллагена. Кроме того, деградация внеклеточного матрикса базальной мембраны активированными ММП и стимуляция хемотаксиса могут привести к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в интиме [9]. Повышение активности ММП может быть сопряжено с усилением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия, повышением содержания провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [10, 11].

Роль воспаления в увеличении артериальной жесткости

Артериальная жесткость в значительной степени зависит от активности ангиотензина II,

повышение которой способствует активации НАДФ-оксидазы, снижению биодоступности NO и увеличению производства активных форм кислорода [12].

Повышение уровня ангиотензина II стимулирует ММП, которые ингибируют белки – предшественники трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), вызывая снижение его активности. Ангиотензин II также активирует цитокины, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ17 и интерлейкин-6 [13, 14].

Исследования фрагментов грудной аорты умерших пожилых людей продемонстрировали повышение в них уровня ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II, рецепторов ангиотензина типа 1 ММП и МХБ1 по сравнению с образцами молодых лиц, что позволяет думать об участии воспаления в патогенезе повышения артериальной жесткости [11].

Важную роль в развитии воспаления и ремоделировании сосудистой стенки может играть активация МХБ1 и С-С-рецептора хемокина 2. Дальнейшее стимулирование артериального воспаления определяется экспрессией молекул клеточной адгезии, увеличением секреции ММП, провоспалительных цитокинов и усилением сосудистой миграции гладкомышечных клеток [15, 16].

Провоспалительные цитокины стимулируют локальный синтез С-реактивного белка (СРБ) в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. СРБ в свою очередь способствует развитию воспаления сосудистой стенки и нарушению функции эндотелия [17, 18]. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь СРБ с артериальной жесткостью [19, 20].

Показано, в частности, что он тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. В то же время воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют увеличению артериальной жесткости [21].

Окислительное повреждение может усиливать сосудистое воспаление и пролиферацию клеток, повышая тем самым жесткость артерий [22].

Клинические признаки ассоциации воспаления и артериальной жесткости

Определение уровня СРБ широко используется для оценки активности хронического системного воспаления. Многочисленные исследования показали, что он также является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23].

Исследование, проведенное у людей с нормальным уровнем АД, показало, что повышение уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ. На основании этих результатов высказано предположение, что системное воспаление может играть определенную роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, приводящего к развитию АГ [24].

У лиц без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска высокий уровень гомоцистеина, который является маркером повышенного внеклеточного окислительного стресса, коррелировал с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексом аугментации, независимо от возраста, пола, АД, роста, массы тела, частоты сердечных сокращений и уровня СРБ [22].

В 20-летнем наблюдении за 825 мужчинами было показано, что единственным независимым предиктором повышения СРПВ в период наблюдения был уровень СРБ, а не АД, концентрация глюкозы и окружность талии, что свидетельствовало о важности хронического воспаления в прогрессировании артериальной жесткости [24].

Подтверждением взаимосвязи воспаления и ремоделирования сосудистой стенки могут служить результаты исследования жесткости сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями [25].

Исследование жесткости артерий у 32 больных псориатическим артритом (ПсА) и 22 практически здоровых добровольцев выявило повышение индекса аугментации в плечевой артерии у больных ПсА в 3,5 раза ($p<0,001$), а в аорте – на 44,3% ($p<0,05$). Данные изменения были взаимосвязаны с такими показателями активности ПсА, как число болезненных суставов ($r=0,44$; $p=0,014$), число припухших суставов ($r=0,45$; $p=0,01$), наличие системных проявлений ($r=0,45$; $p=0,011$), увеит ($r=0,38$; $p=0,036$), а также с фибринолитической активностью сосудистой стенки ($r=0,57$; $p=0,0013$) [26].

При изучении распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 312 пациентов с ревматоидным артритом (РА) увеличение СРПВ в аорте >12 м/с при РА встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p<0,001$), у женщин с РА также была повышена ригидность периферических артерий [27].

Использование лекарственных препаратов для коррекции артериальной жесткости

Прогрессирование артериальной жесткости эффективно сдерживают препараты, блокирующие активацию РАС. В одном из исследований у мужчин старше 65 лет с АГ, получавших в течение 3 мес ингибиторы рецепторов ангиотензина II (валсартан), ангиотензин-превращающего фермента (тенокаприл) либо кальциевых каналов (нифедипин), была оценена динамика СРПВ по плечелодыжечному индексу. Максимальное снижение СРПВ отмечалось при использовании валсартана, менее выраженное – на фоне приема тенокаприла. Нифедипин не оказал значимого влияния на этот показатель [28].

В аналогичном исследовании у пациентов с АГ валсартан снижал СРПВ более эффективно, чем нифедипин, несмотря на сходные величины уменьшения АД [29].

Применение липид-снижающих препаратов также приводит к уменьшению артериальной жесткости. В исследовании M. Lunder и соавт. [30] 40 здоровых мужчин в возрасте 43,3±5,8 года получали в течение 30 дней 10 мг флувастатина вместе с 20 мг валсартана либо плацебо. СРПВ за это время снизилась на 10,9% в основной группе и не изменялась в группе плацебо ($p<0,05$). Снижение артериальной жесткости сопровождалось уменьшением концентрации СРБ при неизменных параметрах липидного статуса. Через 7 мес после завершения терапии снижение СРПВ частично сохранялось (69% от первоначального улучшения). Значение этого

показателя возвращалось к исходному уровню через 10 мес. Таким образом, краткосрочное лечение мужчин среднего возраста низкими дозами флувастатина и валсартана привело к длительному улучшению артериальной жесткости.

Изучение выборки из 120 пациентов (из них 83 женщины) с нарушениями липидного обмена, 80 из которых имели факторы риска и 40 – ишемическую болезнь сердца, показало, что аторвастатин в большей степени снижает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 41,5% и СРПВ по артериям эластического типа (на 16,3%), чем симвастатин, флувастатин, ловастатин и ципрофибрат [31].

Подавление воспаления противоревматическими препаратами также может сопровождаться уменьшением артериальной жесткости. У пациентов с РА повышение СРПВ значительно замедлялось после применения в лечении ингибиторов ФНОα [32].

Эти данные были подтверждены еще в одной работе, где 36 больных с РА, анкилозирующим спондилоартритом и ПсА в течение года получали терапию ингибиторами ФНОα, а 19 пациентов составили группу контроля. СРПВ улучшалась в основной (-0,54 от 0,79 м/с), но не в контрольной группе (0,06 от 0,61 м/с) с уровнем достоверности различий p=0,004 [33].

У 33 больных с РА (19 резистентны к терапии ингибиторами ФНОα) лечение ритуксимабом не приводило ни к каким изменениям артериальной жесткости ни после 6, ни через 12 мес. СРПВ составила 8,1±3,1 м/с на начальном этапе, 8,1±2,8 м/с через 6 мес и 8,0±2,7 через 12 мес. Общий холестерин и холестерин ЛПНП достоверно увеличивались, но концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов не изменялись. Наблюдалось значительное улучшение DAS28, СОЭ и СРБ [34].

У больных анкилозирующим спондилитом артериальная жесткость ассоциировалась с возрастом, уровнем САД, концентрацией холестерина ЛПВП. Шестимесячная терапия ингибиторами ФНОα не вызывала изменений артериальной жесткости [35].

У больных с ревматической полимиалгией СРПВ была достоверно выше, чем в контрольной группе, и существенно уменьшилась после назначения глюкокортикоидов. Изменение СРПВ аорты коррелировало с изменением уровня СРБ в плазме крови [36].

В эксперименте хондроитин сульфат сдерживал прогрессирование сосудистых изменений при хроническом артрите [37].

Таким образом, возрастание артериальной жесткости может базироваться в том числе и на воспалительных механизмах. Вероятно, противоревматические препараты могут с успехом использоваться для снижения жесткости артериальных сосудов. Не исключено, что эффективным средством ее коррекции могут оказаться также медленнодействующие симптоматические препараты, применяемые для терапии остеоартроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002;39:10–5.
2. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003;34:1203–6.
3. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005;111:3384–90.
4. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. J Am Coll Cardiol 2004;43:1388–95.
5. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:932–43.
6. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. Circulation 2003;107:139–46.
7. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003;107:490–7.
8. Jacob M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. Biomed Pharmacother 2003;57:195–202.
9. Wang M., Lakatta E.G. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. Hypertension 2002;39:865–73.
10. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. Circ Res 2002;90:251–62.
11. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. Hypertension 2007;50:219–27.
12. Csiszar A., Ungvari Z., Edwards J.G. et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. Circ Res 2002;90:1159–66.
13. Csiszar A., Ungvari Z., Koller A. et al. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. FASEB J 2003;17:1183–5.
14. Spinetti G., Wang M., Monticone R. et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1397–402.
15. Ishibashi M., Hiasa K., Zhao Q. et al. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling. Circ Res 2004;94:1203–10.
16. Viedt C., Vogel J., Athanasiou T. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:914–20.
17. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000;102:2165–8.
18. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002;106:1439–41.
19. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension 2005;46:1118–22.
20. Nagano M., Nakamura M., Sato K. et al. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. Atherosclerosis 2005;180:189–95.
21. Boos C.J., Lip G.Y. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between

inflammation and hypertension? J Hum Hypertens 2005;19:511–3.
22. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A. et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. Atherosclerosis 2011;218:90–5.
23. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. Yonsei Med J 2012;53:258–61.
24. McEniery C.M., Spratt M., Munnery M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. Hypertension 2010;56:36–43.
25. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2009;5:38–48.
26. Ребров А.П., Гайдукова И.З. Повреждение эндотелия и жесткость сосудистой стенки у больных псориатическим артритом. Саратов науч-мед журн 2009;5:544–8.
27. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. Тер арх 2009;6:29–33.
28. Takami T., Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. Hypertens Res 2003;26:609–14.
29. Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T. et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens 2004;17(11 Pt 1):1050–5.
30. Lunder M., Janic M., Jug B., Sabovic M. The effects of low-dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function: A randomized clinical trial. Eur J Intern Med 2012;23:261–6.
31. Цома В.В. Возможности медикаментозной коррекции жесткости сосудов при дислипидемии. Междунар эндокринол журн 2008;6:18.
32. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation 2006;114:1185–92.
33. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K. et al. Effect of 1-year anti-TNF-a therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am J Hypertens 2012;doi:10.1038/ajh.2012.12.
34. Mathieu S., Pereira B., Dubost J.J. et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1107–11.
35. Capkin E., Karkucak M., Kiris A. et al. Anti-TNF-a therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. Rheumatology (Oxford) 2012;51:910–4.
36. Schillaci G., Bartoloni E., Pucci G. et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroidtreatment. Ann Rheum Dis 2012;71:1151–6.
37. Martinez-Calatrava M.J., Largo R., Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. Osteoarthr Cartilage 2010;18(Suppl 1):S12–S16.

Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция)

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Евгений Львович Насонов **sokrat@irramn.ru**

Contact: Evgeni Lvovich Nasonov **sokrat@irramn.ru**

Поступила 05.03.13

Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР» РАМН, академик РАМН

Д.Е. Каратеев – заместитель директора ФГБУ «НИИР» РАМН, д-р мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Характеристика генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых для лечения ревматоидного артрита (РА).

2. Место ГИБП в лечении РА, показания и противопоказания.

3. Основные нежелательные реакции (НР) при фармакотерапии ГИБП.

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении РА [1]. Проблема РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования фармакотерапии других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением.

По современным представлениям, основу патогенеза РА составляют дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНОα, интерлейкина 6 – ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.) и широкого спектра «патогенных» органоспецифических аутоантител (ревматоидные факторы – РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ – и др.), индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма человека [2–4]. Для лечения РА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных ГИБП – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА [5, 6]. Применение ГИБП позволило существенно улучшить прогноз у пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания.

Однако в настоящее время стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения [7]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможностей») активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели») [8, 9]. Это нашло свое отражение в разработке новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [10], и критериев ремиссии [11].

Следует особо подчеркнуть, что задолго до разработки этой концепции метотрексат (МТ) получил статус «золотого стандарта» в лечении РА и «якорного» препарата при проведении комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [12]. Современная так-

тика назначения МТ в качестве первого БПВП: быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты, комбинация с глюкокортикоидами (ГК) и особенно применение подкожной формы МТ, более эффективной, чем перорально вводимый МТ, – стала ключевым компонентом стратегии ведения пациентов с РА. Более того, создается впечатление, что «ответ» на лечение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленные исходы РА, а также необходимость в назначении ГИБП. Важным достоинством МТ (по сравнению с другими БПВП) является доказанное снижение риска кардиоваскулярных осложнений [13] и в целом летальности [14]. В то же время у ряда больных монотерапия МТ недостаточно эффективна и они нуждаются в интенсификации терапии с использованием ГИБП.

В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получавших название ингибиторов ФНОα (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаба пэгол – ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) (рис. 1; табл. 1).

Фундаментальное значение в патогенезе РА играет ФНОα – плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [15]. Поэтому среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНОα занимают особое место [16]. Этот класс препаратов фактически является родоначальником нового направления фармакотерапии не только РА, но и других ревматических (спондилоартриты, псориатический артрит – ПсА) и неревматических (болезнь Крона, язвенный колит) заболеваний. В 1992 г. химерные мАТ к ФНОα (ИНФ) были впервые применены для лечения РА у человека, а в 1994 г. было проведено первое многоцентровое РПКИ, посвященное оценке эффективности и безопасности ИНФ при РА. В дальнейшем ЭТЦ (1998) и ИНФ (1999) были официально разрешены для клинического применения у пациентов с РА. Лечение ингибиторами ФНОα воздействует на многие важнейшие звенья патогенеза РА, включая подавление синтеза медиаторов «острофазового» воспалительного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, восстановление иммунного гомеостаза, опосредуемое нормализацией функции Т-регуляторных клеток, и др.

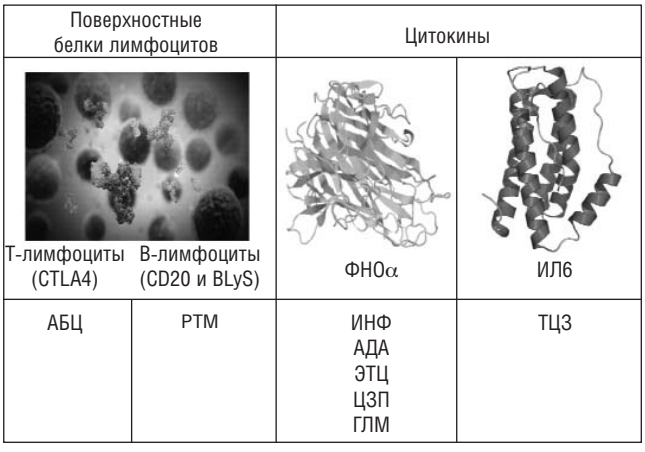


Рис. 1. ГИБП в ревматологии

Ингибиторы ФНОα подразделяются на три основных структурных категории: мАТ, пегилированный Fab`-фрагмент мАТ и модифицированный ФНОРII-рецептор [16] (рис. 2). Их сравнительные фармакологические и иммунологические характеристики суммированы в табл. 2.

В подавляющем большинстве случаев ингибиторы ФНОα назначаются в комбинации с МТ, при недостаточной эффективности последнего, и крайне редко в виде монотерапии (АДА, ЭТЦ, ЦЗП) при плохой переносимости или противопоказаниях к назначению МТ [17]. Однако комбинированная терапия ингибиторами ФНОα и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНОα как по клинической эффективности, так и по влиянию на прогрессирование деструкции суставов. Данные, касающиеся эффективности комбинированной терапии ингибиторами ФНОα и другими БПВП (лефлуномид), ограничены наблюдательными исследованиями и анализом материалов регистров. Примечательно, что на фоне терапии ингибиторами ФНОα (в комбинации с МТ) замедление прогрессирования деструкции суставов не зависит от клинической эффективности терапии.

ИНФ представляет собой химерные антитела, состоящие на 25% из мышиных аминокислот и на 75% из аминокислот человека. Будучи химерными мАТ, ИНФ при повторном введении может индуцировать синтез антихимерных антител (АХА), которые могут вызывать снижение эффективности терапии и НР (инфузионные реакции, васкулит, аутоиммунные нарушения) [18, 19]. Назначение МТ снижает синтез АХА и улучшает фармакокинетические параметры ИНФ. АДА и ГЛМ [20], полностью человеческие IgG-антитела, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с ИНФ, хотя синтез античеловеческих антител (АЧА) также может снижать их противовоспалительную активность. ЦЗП представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG-антител к ФНОα, соединенной с полиэтиленгликолем (ПЕГ), которая способствует увеличению продолжительности «жизни» препарата в крови, снижению иммуногенности и чувствительности к протеолизу [21]. По данным исследований (*in vitro*), ЦЗП более активно, чем другие ингибиторы ФНОα, блокирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ1 в культуре моноцитов, стимулированных липополисахаридом. Полагают также, что присутствие ПЕГ и низкая, по сравнению с другими ингибиторами ФНОα, молекулярная масса обеспечивают более активное накопление ЦЗП в воспаленной, чем в нормальной ткани. ЭТЦ [22] – гибридная молекула, состоящая из димера внеклеточного участка ФНОРII, соединенного с Fc-фрагментом IgG_1 человека, блокирует эффекты ФНОα за счет конкурентной ингибиции. Нейтрализующая активность ЭТЦ в отношении тмФНО в 2 раза слабее, чем мАТ к ФНОα. В то же время, в отличие от мАТ к ФНОα, ЭТЦ обладает способностью специфически нейтрализовать растворимую и мембранную формы важного «провоспалительного» цитокина – лимфотоксина (ЛТ). Хотя ингибиторы ФНОα существенно различаются по фармакокинетическим свойствам, иммуногенности и режиму дозирования, данные клинических исследований и их метаанализ свидетельствуют о сходной эффективности и токсичности этих препаратов [23]. Потенциальным преимуществом ЭТЦ является более низкая иммуногенность по сравнению с мАТ, а также более широкий спектр биологических эффектов, например связанных с подавлением активности ЛТ. Увеличение дозы ИНФ или сокращение интервалов между инфузиями препарата может повысить эффективность терапии, в то время

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания	Основные регистрационные РПКИ
			Ингибиторы ФНОα		
ИНФ*	Химерные мАТ к ФНОα	Ингибиция связывания ФНОα с рецептором	Внутривенно	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	**ATTRACT:** ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА; **ASPIRE:** ИНФ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ; **START:** ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА с коморбидностью
АДА	Человеческие мАТ к ФНОα	То же	Подкожно	То же	**ARMADA:** АДА+МТ при БПВП-рефрактерном РА; **STAR:** АДА+БПВП при неадекватном эффекте БПВП; **PREMIER:** АДА-монотерапия, АДА+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ГЛМ*	То же	« «	«	АС, ПсА	**GO-AFTER:** ГЛМ±БПВП при РА, резистентном к ингибиторам ФНОα; **GO-FORWARD:** ГЛМ или ГЛМ+МТ при МТ-рефрактерном РА; **GO-BEFORE:** ГЛМ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ЦЗП	Пегилированный Fab'-фрагмент гуманизированных мАТ к ФНОα	« «	«	Болезнь Крона	**RAPID 1:** ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; **RAPID 2:** ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; **FAST4WARD:** ЦЗП у пациентов, резистентных к ⩾1 БПВП
ЭТЦ	Рекомбинантный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	«	ЮИА, ПсА	**TEMPO:** ЭТЦ или ЭТЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; **COMET:** ЭТЦ+ МТ при раннем РА у пациентов, не получавших МТ
			Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов		
АБЦ	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG_1	Ингибиция костимуляции Т-клеток АПК	Внутривенно	ЮИА	**AIM:** АБЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; **ATTAIN:** АБЦ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα
			Блокатор ИЛ6-рецепторов		
ТЦЗ	Гуманизированные мАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6	«	Полиартикулярный и системный ЮИА	**OPTION:** ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ; **TOWARD:** ТЦЗ+МТ при неэффективности БПВП; **RADIATE:** ТЦЗ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα **LITHE:** ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ
			Анти-В-клеточный препарат		
РТМ*	Химерные мАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	«	АНЦА-ассоциированный васкулит	**DANCER:** РТМ+МТ при неэффективности БПВП, включая МТ; **REFLES:** РТМ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα; **IMAGE:** РТМ+МТ у пациентов, не получавших МТ

Примечание. * – разрешены к применению только в комбинации с МТ.

как увеличение дозы других ингибиторов ФНОα не сопровождается повышением эффективности терапии.

На фоне лечения ингибиторами ФНОα клинические (индексы воспалительной активности и качества жизни) и лабораторные (нормализация острофазовых показателей) эффекты развиваются достаточно быстро (через 2–4 нед) и достигают максимума через 12–24 нед [17]. Примечательно, что быстрый «ответ» на лечение ЦЗП (через 6–12 нед) позволяет прогнозировать эффективность терапии через 48 нед. Сходные данные получены и при ретроспективном анализе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ЭТЦ. Накапливаются наблюдения о возможности длительного лечения ингибиторами ФНОα (более 10 лет) без снижения эффективности. Имеются данные о том, что среди клинических факторов, снижающих эффективность лечения всеми ингибиторами ФНОα, важное значение имеют курение, избыточная масса тела, а также, вероятно, серопозитивность по РФ и АЦБ.

Следует подчеркнуть, что ингибиторы ФНОα (в большей степени мАТ к ФНОα, чем ЭТЦ) способны вызывать реактивацию латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающую атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления), как это наблюдается у пациентов с иммунодефицитами [24]. Описано увеличение риска оппортунистических и бактериальных инфекций (примерно в 2 раза чаще у пожилых, чем у молодых пациентов), особенно существенное в первые 6 мес терапии и у пациентов, получающих ГК. Это диктует необходимость тщательного прескрининга и мониторинга пациентов (реакция Манту, квантифероновые тесты, соответствующее клиническое и инструментальное обследование). Лечение ингибиторами ФНОα у носителей вирусов гепатита С (ВГС) и особенно гепатита В (ВГВ) должно проводиться с особой осторожностью и под тщательным лабораторным контролем из-за риска обострения печеночной патологии. Данные метаанализов, выявивших уве-

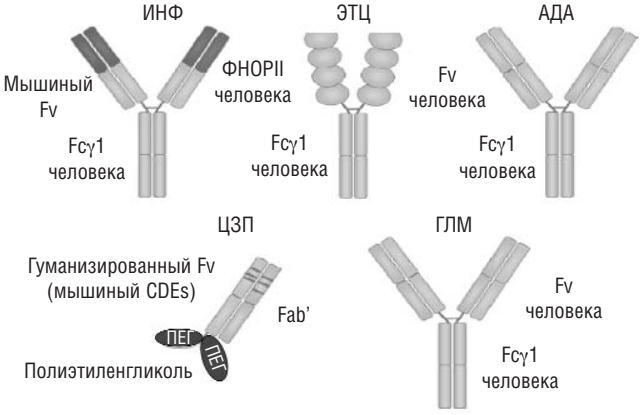


Рис. 2. Ингибиторы ФНОα

личение риска возникновения лимфом и солидных опухолей на фоне лечения ингибиторами ФНОα, не подтвердились при анализе материалов национальных регистров и наблюдательных исследований. Однако наличие коморбидной легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких), вероятно, является фактором риска развития рака легких. К очень редким осложнениям терапии ингибиторами ФНОα относят демиелинизирующие заболевания нервной системы (синдром Гийена–Барре, оптический неврит, рассеянный склероз), наличие которых является абсолютным противопоказанием для терапии этими препаратами. Развитие антифосфолипидного и волчаночно-подобного синдромов наблюдается очень редко, хотя увеличение концентрации антинуклеарного фактора, анти-ДНК и антител к фосфолипидам (аФЛ) имеет место у 10–50% и ассоциируется с резистентностью к терапии. Хотя ингибиторы ФНОα продемонстрировали высокую эффективность при ПсА и псориазе, возникновение новых случаев псориаза относится к числу класс-специфических НР ингибиторов ФНОα.

Несмотря на высокую клиническую эффективность ингибиторов ФНОα у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным БПВП, опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике свидетельствует о том, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удается достигнуть ремиссии, у части пациентов развиваются НР, приводящие к прерыванию лечения, а некоторые пациенты имеют противопоказания для их назначения [5, 6]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанных с воздействием на другие патогенетические механизмы этого заболевания.

Среди направлений научных исследований, связанных с разработкой так называемой антицитокиновой терапии, особое внимание привлечено к ИЛ6, который обладает широким спектром провоспалительных биологических эффектов, имеющих несомненное патогенетическое значение при РА. ТЦЗ представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG_1), которые направлены не против самого цитокина-мишени, в данном случае ИЛ6 (как мАТ к ФНО), а против мембранной и растворимой форм ИЛ6-рецепторов, что приводит к ингибиции обоих сигнальных путей ИЛ6-зависимой клеточной активации [25]. Тот факт, что у многих больных, резистентных к ингибиторам ФНОα, лечение ТЦЗ приводит к снижению воспалительной активности болезни, свидетельствует о существовании независимых от ФНОα механизмов патогенеза РА. Основным показанием для ТЗЦ является резистентность к ингибиторам ФНОα у пациентов с развернутым РА, поскольку данные, касающиеся эффективности ТЗЦ при раннем РА, отсутствуют [26]. Как и ингибиторы ФНОα, ТЦЗ эффективно тормозит прогрессирование деструкции суставов. К достоинствам ТЦЗ можно отнести быстрое развитие клинического и лабораторного (нормализация уровней острофазовых белков) эффектов; выраженное влияние на конституциональные проявления болезни (недомогание, лихорадка, депрессия, кахексия и др.); эффективность при особых вари-

Таблица 2 Основные фармакологические характеристики ингибиторов ФНОα [15, 16]

Характеристика	ИНФ	АДА	ГЛМ	ЦЗП	ЭТЦ
Структура	Химерные мАТ	Человеческие мАТ	Человеческие мАТ	ПЕГ-Fab' мАТ	ФНОРII-Fc
Молекулярная масса, кДа	150	150	150	95	150
$T_{1/2}$, сут	8–10	10–20	7–20	14	4
Лиганд	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО, ЛТα2, ЛТα2β1
Путь введения	Внутривенно 3 мг/кг (насыщающая доза: 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед)	Подкожно 40 мг каждые 2 нед	Подкожно 50 мг каждые 4 нед	Подкожно 400 мг каждые 2 нед (или 4 нед)	Подкожно 50 мг один раз в неделю
Инъекционные реакции	+++	++	+	+	++
Быстрота действия	+	+	+	++	+
Нейтрализация ФНО	+++	+++	+++	+++	+++
Связывание с тмФНО	+++	+++	Н. д.	+++	++
КЗЦ*	+++	+++	+++ (?)	–	+/–
АЗКЦ**	+++	+++	Н. д.	–	+/–
Обратная сигнализация	+++	+++	Н. д.	–	+/–
Подавление синтеза цитокинов	+++	+++	Н. д.	+++	+/–
Апоптоз	++	++	Н. д.	–	+
Снижение числа В-клеток памяти	–	–	Н. д.	Н. д.	+

Примечание. *КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; **АЗКЗ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; Н. д. – нет данных; тмФНО – трансмембранный ФНО, рФНО – растворимый ФНО.

антах РА (болезнь Стилла взрослых) и осложнениях этого заболевания (амилоидное поражение внутренних органов); эффективность монотерапии этим препаратом, которая, вероятно, выше, чем у ингибиторов ФНОα. Однако, в отличие от ингибиторов ФНОα, ТЦЗ не эффективен при АС, ПсА и воспалительных заболеваниях кишечника. Самой частой НР, связанной с терапией ТЗЦ (как и других ГИБП), является увеличение риска инфекционных осложнений [24].

Следует обратить внимание на то, что диагностика инфекционных осложнений на фоне лечения ТЦЗ затруднена из-за способности препарата «маскировать» клинические (лихорадка) симптомы и лабораторные (повышение СОЭ, уровня СРБ) маркеры инфекционного процесса, связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Данные, касающиеся риска реактивации туберкулезной инфекции, вирусных инфекций (включая ВГВ и ВГС), а также злокачественных новообразований, отсутствуют. К характерным НР относятся гиперлипидемии, хотя увеличения риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов, длительно получавших этот препарат, пока не установлено. Тем не менее на фоне лечения ТЗЦ необходимы тщательный мониторинг концентрации липидов и, при наличии соответствующих показаний, назначение статинов. Отмечено развитие редко встречающейся при применении других ГИБП перфорации кишечника (0,26 на 100 пациенто-лет), риск которой нарастает при сочетанном назначении ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и при наличии скрытой патологии кишечника. Другой необычной НР является нейтропения (3,1% по сравнению с 0,4% на фоне терапии МТ). Хотя связь между развитием этого осложнения и риском инфекционных осложнений не установлена, на фоне лечения ТЦЗ необходим тщательный контроль общего анализа крови (не реже одного раза в месяц). Несмотря на нередкое повышение концентрации печеночных трансаминаз, случаев развития тяжелой патологии печени не зарегистрировано.

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития РА (а также других аутоиммунных ревматических заболеваний), особый интерес вызывает изучение дефектов В-клеточной регуляции, которые приводят к синтезу широкого спектра органонеспецифических аутоантител. В свою очередь аутоантитела, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Установлено также, что В-клетки участвуют в регуляции иммунного ответа как в норме, так и на фоне развития иммуновоспалительных процессов. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» не только при РА, но и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Это послужило основанием для изучения эффективности препарата РТМ – химерных мАТ к CD20-молекуле В-клеток [27], который с успехом применяется в медицине с 1997 г. для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Истощение (depletion) В-клеток оказывает существенное влияние на основные механизмы развития РА, которое заключается в модуляции антиген-презентирующей функции В-клеток и подавлении активности короткоживущих аутореактивных В-клеток; активации Т-регуляторных клеток; ингибиции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ21, ИЛ22 и др.). Основным показанием для назначения РТМ (как правило, в комбинации с МТ) является тяжелый РА, резистентный к терапии ингибиторами ФНОα [27–29]. При наличии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНОα препарат может применяться в качестве «первого» ГИБП. Имеются данные о высокой эффективности РТМ в комбинации с МТ при раннем РА. Стандартной дозой препарата является 1000 мг, которая вводится путем внутривенных инфузий с промежутком в 14 дней. Однако у многих пациентов доза препарата 500 мг, вводимая по той же схеме, не менее эффективна, чем высокая доза. Обязателен повторный курс терапии не ранее чем через 6 мес после первой инфузии. Клинический эффект развивается медленнее, чем на фоне лечения ингибиторами ФНОα и ТЦЗ, в среднем через 8–16 нед после инфузии. Для снижения риска инфузионных реакций обязательно внутривенное введение МП (100 мг). Частота этого осложнения выше при первой инфузии (до 35%), чем при последующих. Имеются данные об эффективности терапии РТМ в течение 7 лет (>10 инфузий). Как и другие ГИБП, РТМ подавляет прогрессирование деструкции суставов, причем у пациентов, резистентных не только к МТ, но и к ингибиторам ФНОα. РТМ неэффективен при АС и ПсА. По данным метаанализов, РТМ более эффективен при серопозитивном (РФ и АЦБ) варианте РА, чем при серонегативном [30, 31], и у пациентов с системными проявлениями заболевания (васкулит, синдром Шегрена и др.). Полагают, что у больных РА, резистентных к ингибиторам ФНОα, назначение РТМ является более эффективной и рациональной стратегией терапии, чем переключение на другой ингибитор ФНОα или ГИБП с другим механизмом действия [32]. К достоинствам РТМ относится очень низкий риск реактивации туберкулезной инфекции, в то время как частота других инфекционных осложнений не отличается от таковой ингибиторов ФНОα и других ГИБП. К факторам рис-

Таблица 3 Рекомендованные обследования до назначения ГИБП и динамическое наблюдение [24]

Вид обследования (анализ, патология)	Препараты			
	ингибиторы ФНОα	АБЦ	РТМ	ТЦЗ
Общий анализ крови	–	–	–	+
Сердечная недостаточность	+	–	–	–
Дивертикулит	–	–	–	+
Концентрация иммуноглобулинов	–	–	+	–
Печеночные пробы	–	–	–	+
Туберкулез	+	+	–	+
Вирусный гепатит	+	–	+	+
Заболевания легких	–	+	–	–
Нейродегенеративные заболевания	+	–	–	+

Таблица 4 Эффективность ГИБП по сравнению с синтетическими БПВП по данным РПКИ [17, 23]

Группа пациентов	Ингибиторы ФНОα					Другие ГИБП		
	ИНФ	АДА	ЭТЦ	ГЛМ	ЦЗП	РТМ	ТЦЗ	АБЦ
Без предшествующей терапии БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	+/–	–	–	–	–	–	–	–
Без предшествующей терапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	–	+	–	+
Без предшествующей терапии МТ (монотерапия ГИБП)	-	+ (нд)	+ (нд)	+ (нд)	–	–	–	–
При неэффективности монотерапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	+	+	+	+
При неэффективности монотерапии МТ (монотерапия ГИБП)	–	–	–	+	–	+	–	–
При неэффективности БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	–	+	+	–	–	+	+	–
При неэффективности ингибиторов ФНОα (комбинированная терапия ГИБП)	?	?	?	+	?	+	+	+

Примечание. нд – различия не достоверны; + эффективность ГИБП подтверждена в РПКИ; – РПКИ отсутствуют или отрицательные результаты.

ка инфекционных осложнений относятся хроническая патология легких и особенно снижение концентрации IgG, что является характерным лабораторным нарушением, иногда развивающимся на фоне лечения РТМ. Наиболее тяжелое, но крайне редкое осложнение терапии РТМ – мультифокальная лейкоэнцефалопатия. У носителей ВГВ РТМ должен применяться с осторожностью из-за риска потенциально фатальной реактивации инфекции, в то время как у носителей ВГС применение РТМ относительно безопасно. Более того, имеются данные о высокой эффективности РТМ при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите.

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой костимуляции Т-клеток. АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc (CH2- и CH3-областями) фрагментом IgG_1 [33]. Как и «нативный» CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/86, чем с CD28, и блокирует активацию Т-клеток. До последнего времени АБЦ рассматривался как препарат «второго ряда» при неэффективности ингибиторов ФНОα. Однако по данным недавно проведенных исследований, АБЦ не уступает по эффективности ИНФ и АДА, реже вызывает НР и может назначаться как ГИБП «первого ряда» у пациентов с активным РА (включая ранний) в комбинации с МТ. Достоинством АБЦ является возможность его назначения сразу после завершения терапии ингибиторами ФНОα. На фоне применения АБЦ в большинстве случаев развивается через 12–16 нед (медленнее, чем при использовании ингибиторов ФНОα), но сохраняется у ответивших на лечение в течение всего периода терапии (>5 лет). Данные РПКИ не выявили связи между лечением АБЦ и увеличением риска туберкулезной инфекции и злокачественных новообразований. Создается впечатление, что частота инфекционных осложнений на фоне лечения АБЦ ниже, чем ингибиторов ФНОα (по крайней мере, ИНФ) и не отличается от других ГИБП.

Для снижения риска тяжелых НР перед назначением терапии ГИБП необходимо проведение специального обследования (табл. 3).

В целом, материалы, касающиеся эффективности и безопасности ГИБП при РА по данным РПКИ (табл. 4), позволяют сделать следующие основные выводы:

- Все ингибиторы ФНОα, АБЦ, РТМ и ТЦЗ в равной степени эффективны у пациентов, резистентных к МТ и другим БПВП (*уровень доказательности А*).
- РТМ, ТЦЗ и АБЦ эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα (*уровень доказательности А*).
- Комбинированная терапия ГИБП и МТ более эффективна, чем монотерапия ГИБП (*уровень доказательности А*).
- Лечение ингибиторами ФНОα ассоциируется с увеличением риска возникновения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно в первые 6 мес терапии (*уровень доказательности В*).
- Лечение ЭТЦ в меньшей степени увеличивает риск туберкулеза, чем ИНФ и АДА (*уровень доказательности В*).

Рациональное применение ГИБП имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott D., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376:1094–108
2. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. New Engl Med 2012;365:2205–19.
3. Feldman M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology ant therapeutics. Immunology Rev 2008;223:7–19.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insight from old clinical data? Nat Rev Rheumatol 2012;8:235–43.
5. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–71.
6. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheumatol 2009;5:531–41.
7. Sokka T., Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet 2009;374:430–2.
8. Smolen J.S., Aletaha D., Bijsma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
9. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
10. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthr Rheum 2010;62:2569–81.
11. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of European Rheumatology/League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthr Rheum 2011;63:573–86.

12. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Науч-практич ревматол 2012;52(Прил. 1):1–24.
13. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2012;6:70–9.
14. Wasco M.C.M., Dasgupta A., Hubert H. et al. Propensity-adjusted assoviation of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2013;65:334–42.
15. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244–79.
16. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308–15.
17. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl II):i2–i45.
18. Atzeni F., Talotta R., Benucci M. et al. Immunogenecity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev 2012 [Epub. ahead of print].
19. Vincent F., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAs) to tumor necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis 2013;72:165–78.
20. Насонов Е.Л. Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2012;52(Прил. 3):2–10.
21. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаб. Науч-практич ревматол 2011;1:40–9.
22. Насонов Е.Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2012;53(Прил. 4):2–21.
23. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewires informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010,69:976–86.
24. Woodrick R.S., Ruderman E.M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011;7:639–52.
25. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. Науч-практич ревматол 2011;6:46–56.
26. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Ann Rheum Dis 2013;72:482–92.
27. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011;55–93.
28. Buch M.H., Smolen J.S., Betteridge N. et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:909–20.
29. Bukhari M., Abernethy R., Deighton C. et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011;50:2311–3.
30. Isaacs J.D., Cohen S.B., Emery P. et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72:329–36.
31. Maneiro R.J., Salfado E., Carmona L., Gomez-Reino J.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. Semin Arthr Rheum 2013 [Epub. ahead of print].
32. NICE. Rheumatoid arthritis–drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: final appraisal determination. http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/61/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/ (19 July 2010).
33. Насонов Е.Л., Каратеев Д.И. Применение блокатора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 2):9–26.

Вопросы для самоконтроля

1. Какой синтетический БПВП наиболее часто используется в комбинации с ГИБП?
А. Лефлуномид
Б. Сульфасалазин
В. Метотрексат
Г. Гидроксихлорохин
Д. Другие

2. Какой ГИБП не относится к классу ингибиторов ФНОα?
А. Инфликсимаб
Б. Ритуксимаб
В. Голимумаб
Г. Адалимумаб

3. Какой ГИБП обладает наибольшей иммуногенностью?
А. Ритуксимаб
Б. Абатацепт
В. Этанерцепт
Г. Инфликсимаб
Д. Цертолизумаба пэгол

4. Какой ингибитор ФНОα реже вызывает реактивацию латентной туберкулезной инфекции?
А. Инфликсимаб
Б. Цертолизумаба пэгол
В. Этанерцепт
Г. Голимумаб
Д. Адалимумаб

5. Какой ГИБП наиболее эффективен в виде монотерапии по сравнению с метотрексатом по данным РПКИ?
А. Ритуксимаб
Б. Тоцилизумаб
В. Абатацепт
Г. Инфликсимаб
Д. Голимумаб

6. Какой ГИБП наиболее эффективен у пациентов с развернутым РА, имеющих резистентность к монотерапии метотрексатом, по данным метаанализов РПКИ?
А. Инфликсимаб
Б. Тоцилизумаб
В. Абатацепт
Г. Этанерцепт
Д. Голимумаб
Е. Ритуксимаб
Ж. Все одинаково эффективны

Ответы – на с. 185

Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова **yulkorsakova@bk.ru**

Contact: Yuliya Leonidovna Korsakova **yulkorsakova@bk.ru**

Поступила 12.03.13

Корсакова Юлия Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, канд. мед. наук

Станислав Марина Леонидовна – ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, канд. мед. наук

Денисов Лев Николаевич – заведующий лабораторией клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, д-р мед. наук

Насонов Евгений Львович – директор ФГБУ «НИИР» РАМН, академик РАМН, профессор, д-р мед. наук

Псориаз (Пс) – аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз многофакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы [1]. Образование псориатических элементов начинается с появления на коже красных папул, покрытых чешуйками, которые сливаются и формируют бляшки с плотно прилегающими чешуйками серебристо-белого цвета [2]. Распространенность Пс в общей популяции оценивается в среднем в 2% [3]. По данным местных обследований репрезентативных групп населения, в зависимости от региона этот показатель может колебаться: в Италии – 0,8–4,5% [4], в Великобритании – 1,5% [5], в Испании – 1,2–1,4% [6].

Тяжесть течения Пс оценивают разными методами. Для объективной оценки тяжести этого дерматоза специалисты рекомендуют использовать индекс распространенности и тяжести Пс (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), рассчитываемый на основании выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения кожи, а также площади поражения [7]. PASI <10 баллов указывает на легкое течение заболевания, 11–30 баллов – на среднюю тяжесть процесса, а >30 – на тяжелое течение. Критерием эффективности лечения считают улучшение этого индекса на 75% и более (PASI75).

У 6–42% больных Пс развивается псориатический артрит (ПсА) [8, 9]. ПсА с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 55 лет. ПсА поражает периферические суставы, позвоночник, крестцово-подвздошные суставы, ногти и энтезисы и сопровождается псориатическим поражением кожи [10]. При ПсА наблюдаются вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма, а также разнообразные метаболические нарушения [11]. В некоторых случаях экстраартикулярные проявления выступают на передний план, определяя исходы и прогноз ПсА. Из висцеральной патологии первостепенное значение имеет поражение сердца, печени, почек.

Выделяют пять вариантов суставного синдрома при ПсА, которые включают олигоартриты (22–37% пациентов); полиартриты (36–41%); артриты дистальных межфаланговых суставов (20%); спондилит (7–23%) и мутилирующий артрит (4%) [10, 12]. Постепенное прогрессирование ПсА сопровождается развитием функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, ухудшением качества жизни и увеличением смертности [12–15].

В последние десятилетия благодаря большому числу исследовательских работ

и появлению новых лекарственных средств достигнут огромный прогресс в лечении Пс и ПсА, однако проблема эффективной и рациональной терапии при этих заболеваниях остается одной из наиболее актуальных.

Несмотря на эффективность при ПсА базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и антител к фактору некроза опухоли α (ФНОα), существует необходимость создания и изучения новых препаратов с различными механизмами действия. Так, известно, что у части больных не удается добиться удовлетворительного эффекта – клинического улучшения по шкале Американской коллегии ревматологов (ACR) свыше 20% [16, 17]. Более того, лишь у небольшого числа больных удается добиться высокого уровня терапевтического ответа (улучшения по шкале ACR более 50 или 70%) в ответ на стандартную терапию. Еще одна проблема – обострение или возникновение Пс у больных, принимающих ингибиторы ФНОα. Такие случаи описаны как в зарубежной, так и в отечественной литературе у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), неспецифическим язвенным колитом [18–22]. Существует возможность повышения эффективности терапии Пс и ПсА за счет применения новых лекарственных препаратов, механизм действия которых отличается от механизма действия антител к ФНОα.

Этиология Пс и ПсА остается неизвестной. В возникновении и развитии этих патологических состояний принимают участие генетические, иммунологические и внешнесредовые факторы, причем решающее значение в патогенезе отводится иммунным нарушениям [11, 23]. Согласно современным воззрениям Пс представляет собой заболевание, обусловленное нарушением функций Т-клеток [24]. Иммунные клетки инициируют процессы, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов [24]. В псориатических бляшках находится значительное количество иммунных клеток, включая Т-клетки, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги и дендритные клетки (ДК), которые, как полагают, определяют тяжесть заболевания в целом [25]. После активации антиген-презентирующими клетками (АПК) зрелые Т-клетки опосредуют иммунные ответы, что ведет к высвобождению малых сигнальных белков, называемых цитокинами [24]. Считается, что из Т-клеток наиболее значимую роль в патогенезе Пс играют Т-хелперы 1-го и 17-го типа, называемые Th1 и Th17. Th1-клетки секретируют интерферон γ (ИФНγ), а Th17 – интерлейкин 17 (ИЛ17). Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием ИЛ12 и ИЛ23, которые высвобождаются АПК [26, 27].

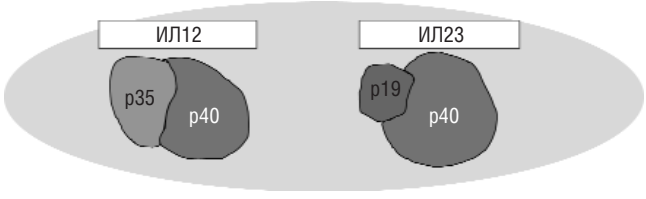
При ПсА, как и при многих других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование ИЛ12 и ИЛ23. О роли ИЛ12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований [28, 29]. Было выявлено, что уровень ИЛ12 коррелирует с уровнями ФНОα, ИЛ8 и ИЛ10 [28]. Повышенное содержание ИЛ1, ИЛ2, ИЛ10, ИФНγ и ФНОα обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [29]. Описаны случаи тяжелого обострения артрита в ответ на введение экзогенного ИЛ12 у пациентов с РА [30]. Недавно опубликованы исследования взаимосвязи между генетическими вариантами рецептора к ИЛ23 и развитием ПсА [31].

ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу p40 (см. рисунок).

При связывании общей субъединицы p40 с субъединицей p35 образуется ИЛ12, с субъединицей p19 – ИЛ23, каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой [32]. Эти цитокины продуцируются преимущественно макрофагами и ДК и оказывают действие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клеток). Через общую субъединицу p40 ИЛ12 и ИЛ23 связываются с цепью 1 рецептора к ИЛ12, обеспечивая первичное взаимодействие цитокина с рецептором. Специфичность сигнала обеспечивается связыванием уникальной субъединицы каждого цитокина с уникальной субъединицей рецепторного комплекса: ИЛ12p35 связывается с рецептором 2 к ИЛ12, а ИЛ23p19 связывается с рецептором к ИЛ23, запуская внутриклеточную сигнализацию и активируя клетки, несущие рецепторы [33, 34]. ИЛ23 стимулирует клетки Th17, которые начинают продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ17, которые в свою очередь также стимулируют образование других провоспалительных агентов [35, 36]. Так как ИЛ12 и ИЛ17 играют важную роль в патогенезе Пс, целевое воздействие на эти цитокины может способствовать нормализации структуры кожи, что подтверждается экспериментальными данными, полученными на животных [37]. T. Kopp и соавт. в эксперименте на мышах наблюдали, что сверхэкспрессия ИЛ12/ИЛ23p40 приводит к воспалительному поражению кожи [38], а инъекция ИЛ23 инициирует его [39]. Таким образом, факты, подтверждающие важную роль ИЛ12 и ИЛ23 в патогенезе Пс, являются обоснованием для разработок новых лекарственных средств, способных влиять на эти цитокины. В свою очередь, связывание общей субъединицы ИЛ12/23p40 препаратом устекинумаб может обеспечить эффективную терапию ПсА.

Устекинумаб (УСТ; Стелара®) относится к новому классу препаратов, обладающих селективным воздействием на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 [40, 41]. УСТ является генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), представляет собой полный человеческий иммуноглобулин G_1 каппа ($IgG_1κ$), моноклональные антитела (мАТ) к человеческому ИЛ12p40. Эти антитела с высокой аффинностью связываются с человеческими ИЛ12 и ИЛ23. Другой препарат, влияющий на ИЛ12/23, – бриакинумаб – находится на последних стадиях клинических исследований III фазы.

ИЛ12 и ИЛ23 играют важную роль в патофизиологии Пс. Генетические предпосылки возникновения Пс обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют об-



Общим компонентом ИЛ12 и ИЛ23 является субъединица p40. Устекинумаб связывается с субъединицей p40 ИЛ12 и ИЛ23, нейтрализуя обе эти молекулы

щую субъединицу p40 в этих цитокинах (ИЛ12β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ23 [42]. Кроме того, выявлено, что нетипичный вариант субъединицы рецепторов ИЛ23, обеспечивающий защиту от болезни Крона [43], также может играть важную роль в предупреждении Пс [44]. В псориатических бляшках обнаружена гиперэкспрессия субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 [45], а доклинические исследования доказали участие в патогенезе Пс цитокинов, содержащих p40 [37]. Большинство современных лекарственных средств для лечения Пс регулируют уровень ИЛ12 и ИЛ23, чем, как предполагается, и обусловлена их эффективность [46]. Препараты, мишенью для которых являются указанные цитокины, проходят клинические исследования [41, 47].

В результате связывания субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 УСТ блокируется их взаимодействие с рецептором ИЛ12Rβ1, расположенным на NK-клетках и Т-лимфоцитах. Благодаря этому не формируются опосредованные ИЛ12 и ИЛ23 сигналы и связанные с этим созревание и экспансия клеток Th1 и Th17. УСТ снижает индуцированную ИЛ12 и ИЛ23 экспрессию клеточных поверхностных маркеров, которые отвечают за миграцию, активацию, выброс цитокинов, и модулирует вызываемую этими ИЛ секрецию про- и противовоспалительных цитокинов. В результате УСТ прерывает аномальный цитокиновый каскад, лежащий в основе патогенеза Пс. Терминальный период полувыведения препарата, составляющий около 20 сут (15–32 сут по данным всех исследований), приблизительно совпадает с таковым естественного IgG_1 [48].

Сывороточные концентрации УСТ подвержены влиянию массы тела. При введении препарата в дозах 45 или 90 мг у пациентов с массой тела >100 кг медиана концентрации оказывается ниже, чем у лиц, масса тела которых <100 кг. Срединный показатель минимальных концентраций у больных с массой тела >100 кг при применении УСТ в дозе 90 мг был вполне сравним с таковым у лиц с массой тела <100 кг при применении препарата в дозе 45 мг. УСТ выпускается в виде инъекционного раствора в готовом для применения шприце с дозировкой 45 мг/0,5 мл или 90 мг/1,0 мл и вводится путем подкожной инъекции в живот или бедро. Рекомендуемая начальная доза составляет 45 мг, затем еще 45 мг через 4 нед, после чего делают инъекцию каждые 12 нед. У пациентов с массой тела >100 кг доза инъекции составляет 90 мг.

В США препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой бляшечного Пс, которым необходима системная или фототерапия. В Европейском Союзе УСТ применяют в случае неэффективности, наличия противопоказаний или непереносимости системной или фототерапии. Препарат зарегистрирован также в России для лечения среднетяжелого и тяжелого Пс по тем же показаниям, что и в США и ЕС.

Клинические исследования

Эффективность и безопасность УСТ изучали в крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) при Пс [49–52], ПсА [53], болезни Крона [54], рассеянном склерозе [55, 56] (см. таблицу).

Исследование PHOENIX 1

Было проведено 76-недельное двойное слепое РПКИ III фазы PHOENIX 1, посвященное изучению эффективности и безопасности УСТ, человеческих мАТ к ИЛ12 и ИЛ23, у пациентов с Пс [57]. В нем приняли участие 766 пациентов, страдающих среднетяжелым или тяжелым Пс. Участникам методом случайного выбора назначали УСТ в дозе 45 мг (n=255) или 90 мг (n=256) в 0-ю и 4-ю недели, а затем через каждые 12 нед, либо ПЛ (n=255) в 0-ю и 4-ю недели с последующим переходом на 12-й неделе в группу получавших УСТ. Пациенты, которые изначально попали в группу получавших УСТ и у которых был достигнут долгосрочный эффект (по крайней мере 75% улучшение по индексу PASI – PASI75 – на 28-й и 40-й неделях), после 40-й недели были повторно рандомизированы для продолжения терапии УСТ либо прекращения терапии вплоть до исчезновения эффекта. Основным оцениваемым показателем была доля пациентов с PASI75 на 12-й неделе. Анализ проводили по всем участникам, получившим хотя бы одну дозу препарата (intention to treat). Ключевые параметры эффективности, включавшие PASI, глобальную врачебную оценку и дерматологический индекс качества жизни, оценивали до 76-й недели. PASI показывал распространенность и тяжесть Пс по шкале от 0 (отсутствие Пс) до 72 баллов (самая тяжелая форма Пс) [7]. Глобальная врачебная оценка (PGA) представляет собой результат оценки врачом тяжести Пс в виде средней величины по шести показателям (0–5) тяжести индурации, эритемы и распространенности Пс. Чем ниже показатель PGA, тем лучше состояние кожи: 0 – чистая, 1 – минимальное, 2 – легкое, 3 – умеренное, 4 – значительное и 5 – тяжелое поражение. Дерматологический индекс качества жизни представляет собой опросник для пациентов из 10 пунктов; общая оценка может колебаться от 0 (Пс совсем не влияет на качество жизни) до 30 баллов (влияет очень сильно) [58].

До начала исследования более 90% пациентов использовали препараты для местного применения и как минимум 50% участников получали стандартную системную или биологическую терапию. Незадолго до скрининга или в момент его проведения у 25 пациентов диагностирована латентная форма туберкулеза, в связи с чем во время исследования они получали изониазид.

К 12-й неделе PASI75 достигнут у 171 (67,1%) пациента, получавшего УСТ в дозе 45 мг, у 170 (66,4%) – в дозе 90 мг и у 8 (3,1%) принимавших ПЛ. Разница в частоте ответа по сравнению с ПЛ составила 63,9%; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 57,8–70,1% ($p<0,0001$) для получавших 45 мг препарата и 63,3% (95% ДИ 57,1–69,4; $p<0,0001$) – в группе 90 мг. К этому же периоду лечения глобальная врачебная оценка значительно выраженнее уменьшилась в группах больных, получавших УСТ, чем в группе ПЛ. У пациентов, получавших УСТ, PGA Пс, равная 0 или 1 баллу, наблюдалась чаще, чем в группе ПЛ: разница в частоте ответа составила 56,5% (95% ДИ 50,0–62,9%; $p<0,0001$) в группе получавших 45 мг препарата по сравнению с ПЛ и 57,8% (95% ДИ 51,4–64,2%; $p<0,0001$) – в группе 90 мг по сравнению с ПЛ. После начала плацебоконтролируемой фазы исследования эффективность продолжала увеличиваться.

Через 24 нед от начала терапии в обеих группах, получавших УСТ (45 и 90 мг), наблюдали максимум эффективности: ответ по критериям PASI75 отмечен у 191 (76,1%) из 251 пациента в группе 45 мг препарата и у 209 (85%) из 246 – в группе 90 мг. К 28-й неделе свыше 90% получавших УСТ в обеих группах достигли PASI50 и около

Характеристика клинических исследований УСТ

Исследования	Число больных	Доза	Результаты	Источник литературы	Заключение
		Псориаз			
Фаза I					
Исследование фазы I по изучению безопасности, фармакокинетики и клинической эффективности человеческих антител к ИЛ12р40 у больных бляшечным псориазом	18	4 когорты больных, которым в/в вводился препарат в дозах 0,1; 0,3; 1,0 и 5,0 мг/кг	У 67% больных был достигнут хороший эффект – PASI75	[50]	Значительное и устойчивое дозозависимое улучшение состояния
Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование I фазы по изучению однократного п/к введения человеческих мАТ к ИЛ12/23 у больных бляшечным Пс	21	4 когорты больных, получивших п/к следующие дозы УСТ: 0,27; 0,675; 1,35 и 2,7 мг/кг	У 76% больных наблюдался хороший эффект – PASI75	[51]	Однократное введение УСТ сопровождалось хорошей переносимостью и эффективностью при среднетяжелом и тяжелом Пс
Фаза II					
Человеческие мАТ к ИЛ12/23 при лечении Пс	320	Пациенты со среднетяжелым и тяжелым Пс получали 45 или 90 мг УСТ однократно или еженедельно в течение 4 нед либо ПЛ	К 12-й неделе достижение PASI75 наблюдалось у 52–81% больных, получавших УСТ, и у 2% больных, получавших ПЛ	[52]	Была продемонстрирована эффективность препарата при Пс и доказана роль ИЛ12/23 в патогенезе ПС
Фаза III					
PHOENIX 1 (Psoriasis Followed by Long Term Extension)	766	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали ПЛ или УСТ по 45 и 90 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем – каждые 12 нед. Пациентов группы ПЛ переводили на получение УСТ 45 или 90 мг на 12-й и 16-й неделях с последующим введением 1 раз в 12 нед. На 40-й неделе пациентов с показателем PASI75 повторно рандомизировали по группам поддерживающей терапии или ПЛ	На 12-й неделе PASI75 достигли 67% больных, получавших УСТ, против 3% среди получавших ПЛ. PASI90 достигли 42 и 37% больных в группах, получавших 45 и 90 мг УСТ соответственно, против 2% больных группы ПЛ	[57]	УСТ оказался эффективным при лечении среднетяжелого и тяжелого Пс. При введении препарата каждые 12 нед наблюдается эффективность лечения в течение года у большинства пациентов
Фаза III					
PHOENIX 2 (Psoriasis Followed by Long Term Extension)	1230	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали ПЛ или УСТ по 45 и 90 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем – каждые 12 нед. Пациентов группы ПЛ переводили на получение УСТ 45 или 90 мг на 12-й и 16-й неделях с последующим введением 1 раз в 12 нед. На 28-й неделе пациенты с частичным ответом на терапию (50⩽PASI⩽75) были рандомизированы по группам режима введения: 1 раз в 12 нед или 1 раз в 8 нед	На 12-й неделе PASI75 достигли 67 и 76% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 4% среди получавших ПЛ. PASI90 достигли 42 и 51% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 1% среди получавших ПЛ	[59]	Хотя лечение УСТ с режимом введения каждые 12 нед эффективно у большинства пациентов, в случае недостаточной эффективности возможна интенсификация терапии: введение препарата каждые 8 нед и увеличение дозы до 90 мг
Фаза III					
ACCEPT [Active Comparator (CNTO 1275/Enbrel] Psoriasis Trial)	903	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали 45 или 90 мг УСТ или ЭТЦ по 50 мг дважды в неделю в течение 12 нед	На 12-й неделе PASI75 достигли 68 и 74% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 57% среди получавших ЭТЦ	[60]	Обе дозы УСТ более эффективно влияли на бляшечный Пс, чем ЭТЦ, клиническая эффективность зависела от дозы препарата, а частота НР не различалась в сравниваемых группах больных
		Псориатический артрит			
Фаза II					
УСТ для лечения ПсА: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование	146	Больные ПсА и Пс получали УСТ 90 и 63 мг еженедельно в течение 4 нед и ПЛ на 12-й и 16-й неделях либо ПЛ еженедельно в течение первых 4 нед и УСТ 63 мг на 12-й и 16-й неделях. Длительность наблюдения составила 36 нед	К 12-й неделе ACR20 достигли 42% больных, получавших УСТ, против 14% получавших ПЛ. ACR50 и ACR70 наблюдались у 25 и 11% больных, получавших УСТ, против 5 и 0% больных, получавших ПЛ	[53]	Наблюдались хорошая переносимость, значительное улучшение симптомов ПсА
		Болезнь Крона			
РПКИ УСТ у больных среднетяжелой и тяжелой болезнью Крона	104	***Часть 1:*** 1. ПЛ еженедельно п/к в течение 0–3 нед, затем УСТ 90 мг на 8–11-й неделях; 2. УСТ 90 мг п/к еженедельно в течение 0–3-й недель, затем ПЛ на 8–11-й неделях; 3. ПЛ в/в на неделе 0, затем в/в УСТ в дозе 4,5 мг/кг на 8-й неделе; 4. УСТ в/в 4,5 мг/кг на неделе 0, затем ПЛ на 8-й неделе. ***Часть 2:*** 1. УСТ 90 мг п/к еженедельно на 0–3-й неделях; 2. УСТ 4,5 мг/кг на неделе 0	На фоне лечения УСТ наблюдался более выраженный эффект по сравнению с ПЛ	[54]	УСТ продемонстрировал эффективность при лечении болезни Крона, особенно у больных, получавших прежде инфликсимаб
		Рассеянный склероз			
Повторные п/к инъекции УСТ у больных рассеянным склерозом: двойное слепое РПКИ II фазы	249	5 групп больных: 1) ПЛ п/к каждые 4 нед; 2) УСТ 27 мг п/к каждые 4 нед; 3) УСТ 90 мг п/к каждые 4 нед; 4) УСТ 180 мг п/к каждые 4 нед; 5) УСТ 90 мг п/к каждые 8 нед, ПЛ – на 7-й и 15-й неделях	Не наблюдалось существенных отличий в группах, получавших исследуемый препарат, по сравнению с ПЛ	[56]	Наблюдалась хорошая переносимость УСТ, но не было выявлено заметного эффекта при лечении данного заболевания

Примечание. ПЛ – плацебо, НР – нежелательные реакции, ЭТЦ – этанерцент, п/к – подкожно, в/в – внутривенно.

50% – как минимум 90% улучшения PASI по сравнению с исходным (PASI90). Эти показатели ответа сохранялись на протяжении всех 40 нед, после чего больных с длительным ответом подвергли рандомизированной отмене терапии. Пациенты, исходно получавшие ПЛ, достигли сходных результатов на 12-й неделе после перехода на лечение активным препаратом. Среди прошедших повторную рандомизацию на 40-й неделе число больных со значительным улучшением (PASI75) было выше у тех, кто продолжал получать поддерживающую терапию УСТ на протяжении как минимум 1 года, чем у выбывших из группы активного лечения ($p<0,0001$).

В группе поддерживающей терапии средняя доля пациентов, у которых произошло улучшение по PASI, оставалась стабильной по крайней мере до 76-й недели. К этому сроку у них также в основном сохранились показатели PASI50, 75, 90 и результаты PGA. Напротив, в группе, где лечение с 44-й недели было отменено, медиана числа пациентов с улучшением показателя PASI постепенно начала уменьшаться. После 52-й недели снижение индекса ускорилось. Улучшение индекса PASI на 40-й неделе в обеих группах отмены терапии составляло >96%, а к 64-й неделе этот показатель ухудшился до 40%. Из 195 пациентов, которым УСТ начали вводить заново, 167 (85,6%) в течение 12 нед достигли PASI75, причем частота ответа была сходной во всех лечебных группах.

Результаты лечения пациентов, отражением которых служил дерматологический индекс качества жизни, улучшались параллельно с ослаблением проявлений Пс, причем в группе УСТ они стали проявляться уже со 2-й недели. К 12-й неделе более чем у 50% пациентов в группе УСТ достигнут дерматологический индекс качества жизни, равный 0 или 1 баллу ($p<0,0001$ по сравнению с ПЛ в обеих группах), медиана изменений дерматологического индекса качества жизни была выше у получавших УСТ, чем у принимавших ПЛ: медиана разницы по сравнению с ПЛ для группы получавших 45 мг препарата составила –7,0 (95% ДИ –7,0...–5,0; $p<0,0001$), а для группы 90 мг она также была –7,0 (95% ДИ –8,0...–6,0; $p<0,0001$). У пациентов, получавших поддерживающую дозу УСТ, дерматологический индекс качества жизни, зафиксированный на 12-й неделе, сохранялся до конца исследования, а у участников с отменой терапии этот индекс ухудшался.

Особый интерес вызывает выявленный спектр НР при лечении УСТ. Во время РПКИ НР возникли у 278 (54,5%) из 510 пациентов, получавших УСТ, и у 123 (48,2%) из 255 получавших ПЛ. Серьезные НР (СНР) отмечены в этой фазе у 6 (1,2%) из 510 получавших УСТ и у 2 (0,8%) из 255 — ПЛ.

В целом НР были легкими или незначительными и не требовали коррекции лечения. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль и артралгии. Число инфекций и НР, которые привели к прекращению лечения, во всех группах было почти одинаковым. СНР наблюдались у 2 из 255 пациентов, получавших ПЛ (у одного – пневмония, у одного – психическое расстройство), у 2 из 255 получавших 45 мг УСТ (у одного – инсульт, у одного – артериальная гипертензия) и у 4 из 255 получавших дозу 90 мг (у двоих возникли серьезные инфекционные осложнения; у одного выявлено заболевание коронарных артерий, по поводу чего он перенес аортокоронарное шунтирование; у одного пациента началось обострение Пс в период скрининга, в связи с чем его лечили только местными смягчающими средствами, затем пациент продолжил получать УСТ и в последующем адекватно ответил на лечение). В группе получавших УСТ зарегистрировано два случая серьезных инфекционных осложнений (у одного пациента наблюдалась флегмона обеих ног, у другого – опоясывающий лишай в области дерматома Th8 с 19 кожными пузырьками, диссеминировавшими за пределы первичного дерматома), которые разрешились только после соответствующего лечения. Злокачественных опухолей во время проведения плацебоконтролируемой фазы не отмечено, а частота отклонений лабораторных показателей от нормы была в лечебных группах практически одинаковой. У пациентов, получавших поддерживающую терапию УСТ, частота НР была не выше, чем в группе с перерывом в лечении в фазу рандомизированной отмены терапии. Наиболее частые СНР, наблюдавшиеся в фазу переключения с ПЛ и рандомизированной отмены терапии, были следующие: инфекции (в фазу перехода с ПЛ – вирусная инфекция у пациента из группы больных, получавших 45 мг препарата; язва и остеомиелит стопы у пациента из группы получавших 90 мг препарата, который страдал сахарным диабетом; в фазу рандомизированной отмены терапии – гастроэнтерит у пациента из группы прерывания лечения), злокачественные опухоли (в фазу перехода с ПЛ – по одному случаю рака предстательной и щитовидной желез в группе 45 мг УСТ; в фазу рандомизированной отмены терапии – один случай рака толстой кишки в группе прерывания лечения), сердечно-сосудистые нарушения (у двух пациентов: у одного из группы 45 мг препарата и у одного получавшего ПЛ, а затем перешедшего на 90 мг УСТ – произошел инфаркт миокарда; еще у одного, перешедшего с ПЛ на 45 мг УСТ, возник инсульт; все случаи произошли в фазе переключения). Распределение и частота НР среди пациентов, перешедших с ПЛ на УСТ (которых не подвергли рандомизированному прерыванию терапии), сравнимы. Они оставались сходными до и после коррекции дозы (учащение введений УСТ до одного каждые 8 нед) у больных, которые к 28-й или 40-й неделе не достигли PASI75. У этих пациентов зарегистрированы один случай серьезной инфекции (аппендицит) и по одному случаю злокачественного лентиго (предракового меланоза Дюбрея), рака молочной железы и переходноклеточного рака (у пациента с инфарктом миокарда после нефрэктомии). Не отмечено ни одного случая микобактериальной или сальмонеллезной инфекции. Доля пациентов с патологическими отклонениями в гематологических и биохимических показателях, включая показатели функции печени и почек, была низкой и в целом вполне сравнимой между группами ПЛ и УСТ как через 12 нед, так и во время рандомизированного прерывания лечения. УСТ не оказывал влияния на уровень глюкозы и гемоглобина A1c, число нейтрофилов или уровень D-димера. У получающих УСТ средний уровень С-реактивного белка (СРБ) во время плацебоконтролируемой фазы снижался больше, чем в группе ПЛ. Среди пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ (около 30% всех участников) у большинства получавших УСТ к 12-й неделе уровень СРБ нормализовался, в отличие от таковых из группы ПЛ: у 28 (36,4%) из 77 пациентов в группе 45 мг УСТ, у 31 (40,8%) из 76 – в группе 90 мг и у 17 (22,1%) из 77 – в группе ПЛ.

Антитела к УСТ появились у 38 (5,1%) из 746 пациентов, они имели преимущественно низкий титр (<1/320) и не были связаны с реакцией в месте инъекции. Частота реакции в месте введения УСТ была низкой (32 случая из 4559 инъекций УСТ и 37 из 16 063 инъекций ПЛ). Все местные реакции были умеренными. Связанных с исследуемым препаратом анафилактического шока или проявлений, подобных сывороточной болезни, не отмечено.

Авторы пришли к выводу, что УСТ является эффективным средством для лечения Пс среднетяжелой и тяжелой степени: при введении препарата через каждые 12 нед у большинства пациентов стойкий эффект сохранялся по крайней мере в течение 1 года.

Исследование PHOENIX 2

В двойном слепом РПКИ III фазы PHOENIX 2, в котором принимали участие 70 исследовательских центров Европы и Северной Америки, также изучались эффективность и безопасность УСТ у пациентов с Пс [59]. Особенностью этого исследования была оценка интенсификации режима введения препарата у больных Пс, имевших частичный ответ на терапию. Лечение получали 1230 пациентов со среднетяжелым или тяжелым Пс (индекс PASI=12 баллов и более, а также поражение как минимум 10% поверхности тела). Пациентов рандомизировали в группу получающих ПЛ (n=410) либо УСТ в дозе 45 (n=409) или 90 мг (n=411) в 0-ю и 4-ю недели, затем – каждые 12 нед. Пациентов с частичным ответом (т. е. с улучшением PASI ⩾50%, но <75% по сравнению с исходным) повторно рандомизировали на 28-й неделе для продолжения введения УСТ каждые 12 нед или увеличения частоты инъекций до 1 раза каждые 8 нед.

Первичным оцениваемым показателем была доля пациентов, у которых на 12-й неделе улучшение PASI составило минимум 75% (критерий PASI75). PASI75 был достигнут у 273 (66,7%) пациентов, получавших 45 мг УСТ, 311 (75,7%) – 90 мг препарата и у 15 (3,7%) получавших ПЛ. Разница в частоте ответа составила 63,1% (95% ДИ 58,2–68,0%; p<0,0001) для группы 45 мг по сравнению с группой ПЛ и 72% (95% ДИ 67,5–76,5%; p<0,0001 для группы 90 мг по сравнению с группой ПЛ).

Эффективность УСТ становилась очевидна ко 2-й неделе по показателю PASI50 и к 4-й – по PASI75 (в каждом случае p<0,0001). По каждому показателю, включая PASI50/90/100, большая часть пациентов, получавших УСТ, имели ответ к 12-й неделе по сравнению с группой ПЛ. Аналогично в каждой группе УСТ на 12-й неделе была лучше PGA заболевания, чем в группе ПЛ. PGA «проявления псориаза отсутствуют» или «минимальны» чаще встречалась в группе больных, получавших препарат, по сравнению с группой ПЛ: разница в частоте ответа составила 63,1% (95% ДИ 58,1–68,1%; p<0,0001) для получавших 45 мг препарата по сравнению с ПЛ и 68,6% (95% ДИ 63,9–73,4%; p<0,0001) – для группы 90 мг по сравнению с ПЛ. После завершения плацебоконтролируемой фазы частота достижения PASI75 продолжала нарастать.

Частичный ответ на 28-й неделе получен у 93 (22,7%) пациентов в группе 45 мг УСТ и у 65 (15,8%) – в группе 90 мг. По сравнению с ответившими на введение препарата каждые 12 нед у пациентов с частичным ответом имелась тенденция к более высокой массе тела, повышенной частоте значительного или тяжелого Пс PGA и к более высокой частоте ПсА. Пациенты с частичным ответом чаще, чем больные с полным ответом, использовали стандартные системные средства и у них чаще отмечалась неэффективность по крайней мере одного стандартного системного или биологического средства для лечения Пс. Модель логистической регрессии определила несколько независимых предсказательных факторов частичного ответа на терапию УСТ в дозе 45 мг (p=0,004): более высокая масса тела (p<0,0001), неадекватный ответ как минимум на одно биологическое средство (p=0,024), большая длительность Пс (p=0,036) и ПсА в анамнезе (p=0,047).

Среди пациентов с частичным ответом на 28-й неделе, которые стали получать 90 мг УСТ каждые 8 нед, PASI75 на 52-й неделе был достигнут в большем числе случаев, чем среди тех, кто получал препарат в той же дозе каждые 12 нед: 22 (68,8%) по сравнению с 11 (33,3%); разница в частоте ответа 35,4% (95% ДИ 12,7–58,1%; p=0,004).

Во время плацебоконтролируемой фазы НР отмечены у 217 (53,1%) пациентов из группы 45 мг УСТ, у 197 (47,9%) – из группы 90 мг и у 204 (49,8%) – из группы ПЛ. СНР зафиксированы у 8 (2%) пациентов из группы 45 мг, у 5 (1,2%) – из группы 90 мг и у 8 (2%) – из группы ПЛ. Самыми частыми НР у пациентов, получавших УСТ, были инфекции – 9 (0,7%) – и сердечно-сосудистые нарушения – 9 (0,7%). К концу исследования зарегистрированы один летальный исход (алкогольная интоксикация и аспирация у пациента, получавшего ПЛ, а затем 45 мг УСТ) и одна злокачественная опухоль (плоскоклеточный рак языка у пациента, получавшего 90 мг УСТ). Частота реакций в месте введения была низкой – 56 (1%) из 5632 инъекций УСТ и 67 (0,4%) из 14 919 инъекций ПЛ. Все реакции в месте введения, кроме одной, были слабо выраженными. Не отмечено случаев анафилактического шока, реакций, напоминающих сывороточную болезнь, туберкулеза, лимфом, демиелинизирующих заболеваний. В фазу интенсификации введения НР чаще наблюдали среди получавших УСТ каждые 8 нед, чем у применявших его каждые 12 нед, однако СНР, напротив, чаще встречались у пациентов, которым УСТ вводили каждые 12 нед, по сравнению с теми, кто получал его каждые 8 нед.

Через 52 нед от начала терапии антитела к УСТ выявлены у 20 (12,7%) из 158 пациентов с частичным ответом по сравнению с 12 (2%) из 589 – с ответом PASI75.

Полученные результаты свидетельствуют, что лечение УСТ в дозе 45 или 90 мг приводит к быстрому и значительному улучшению проявлений Пс. Эти данные также подтверждают важную роль ИЛ в иммунопатофизиологии Пс. Результаты обоих исследований, в которые в общей сложности было включено почти 2000 пациентов, согласуются по динамике и величине клинического ответа. Клинический ответ становился явным ко 2-й неделе, максимальная частота ответа наблюдалась примерно после 6 мес лечения. В процессе исследования заметно улучшалось качество жизни по оценке пациентами. Хотя введение УСТ каждые 12 нед эффективно в большинстве случаев среднетяжелого и тяжелого Пс, у пациентов с частичным ответом на начальное лечение может потребоваться увеличить дозу до 90 мг каждые 8 нед, чтобы получить полный ответ.

Исследование ACCEPT

Кроме вышеуказанных исследований, было проведено многоцентровое рандомизированное исследование III фазы в трех параллельных группах ACCEPT, в котором срав-

нивали эффективность УСТ и ЭТЦ у пациентов с бляшечным Пс средней и тяжелой степени выраженности [60]. На протяжении 12 нед пациенты получали УСТ в дозе 45 мг на 0-й и 4-й неделях, УСТ в дозе 90 мг на 0-й и 4-й неделях или ЭТЦ в дозе 50 мг два раза в неделю. Применение УСТ оказалось более эффективным по сравнению с применением ЭТЦ в дозе 50 мг дважды в неделю. Количество пациентов, у которых на 12-й неделе улучшение индекса PASI составило >75%, было достоверно выше в группах принимавших УСТ в дозе 45 мг (67,5%; p=0,012) и в дозе 90 мг (73,8%; p<0,001), по сравнению с группой получавших ЭТЦ (56,8%). Отмечена четкая взаимосвязь используемой дозы и эффективности терапии: на 12-й неделе число пациентов, у которых был выявлен ответ PASI75, оказалось больше в группе с применением УСТ в дозе 90 мг по сравнению с группой получавших препарат в дозе 45 мг. Различие в частоте случаев терапевтического ответа между группами с применением препарата в дозах 45 и 90 мг появилось между 4-й и 8-й неделями и достигло максимума на 12-й неделе. При увеличении порога для индекса PASI (количество пациентов, у которых улучшение индекса составило более 50, 75 и 90%) или порога для результатов PGA различие по терапевтическому ответу между группами с применением УСТ и группой с применением ЭТЦ на 12-й неделе увеличивается.

Лечение УСТ в течение 12 нед в целом переносилось хорошо, общие параметры безопасности были сопоставимы с таковыми для ЭТЦ. Количество пациентов, у которых были зарегистрированы НР (69,5 и 67,4% в группе с применением ЭТЦ и объединенной группе с применением УСТ соответственно), СНР (1,2 и 1,4% соответственно) и инфекции (26,8 и 27,3%), было сопоставимо для обоих препаратов. В течение 12 нед стойких признаков влияния дозы препарата на частоту НР в группах с применением УСТ в дозах 45 и 90 мг не выявлено.

Таким образом, результаты исследования ACCEPT, полученные на 12-й неделе, показали, что обе дозы УСТ более эффективно влияли на бляшечный Пс, чем ЭТЦ, причем клиническая эффективность зависела от дозы препарата, а частота НР не различалась в сравниваемых группах больных.

В 2010 г. J. Santos-Juanes и соавт. [61] опубликовали данные об эффективности терапии УСТ у больных эритродермическим Пс, ранее без эффекта леченных ингибитором ФНОα.

Исследование C0743T10 при псориатическом артрите

Влияние УСТ на проявления ПсА в вышеуказанных исследованиях не анализировалось, в связи с чем было проведено исследование II фазы C0743T10 [62], направленное на оценку эффективности УСТ в терапии осложненного Пс. В этом многоцентровом двойном слепом РПКИ принимали участие 146 пациентов с активным ПсА и Пс и неэффективностью стандартной терапии (например, метотрексатом, глюкокортикоидами и/или антителами к ФНОα). Исследование проводилось в 24 центрах в Северной Америке и Европе. Пациенты были рандомизированы для получения УСТ или ПЛ на неделях 0, 1, 2 и 3. Больные, получавшие УСТ на неделе 0, в дальнейшем были переведены на УСТ в дозе 90 мг на 12-й и 16-й неделях. И наоборот, пациенты, рандомизированные для получения УСТ на неделе 0, на 12-й и 16-й неделях получали ПЛ для сохранения слепого режима. После привлечения первых 36 пациентов выполнение процедуры фильтрации (через фильтр с размером пор 0,22 мкм) при приготовлении исследуемого препарата привело к тому, что объем препарата при всех последующих введениях остальным 110 пациентам составил около 0,70 мл, что эквивалентно 63 мг. Таким образом, в этом исследовании пациенты с ПсА в течение 12 нед получали или ПЛ, или УСТ в дозах 63 и 90 мг.

У больных, получивших 4 недельные дозы УСТ, достоверно более часто, чем у принимавших ПЛ, наблюдалось достижение первичной конечной точки на 12-й неделе: улучшение по ACR20 и основных вторичных конечных точек оценки эффективности: улучшение по ACR50 и ACR70, среднее изменение количества баллов по шкале оценки нарушения функций из Опросника о состоянии здоровья (HAQ), улучшение индекса PASI75, среднее изменение количества баллов по шкале оценки качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (DLQI). Было выявлено, что у пациентов, изначально получавших инъекции ПЛ на неделях 0, 1, 2 и 3 и в дальнейшем переведенных на введение УСТ 2 раза по 63 мг на 12-й и 16-й неделях, зарегистрировано улучшение симптомов артрита: улучшение по ACR20 зарегистрировано у 50,9% пациентов, ACR50 – у 27,3% пациентов и ACR70 – у 9,1% пациентов – и Пс (PASI75 зарегистрировано у 52,2% пациентов) на 24-й неделе (т. е. через 12 нед после начала применения УСТ), сопоставимое с улучшением, зарегистрированным на 12-й неделе в группе пациентов, изначально рандомизированных для получения 4 еженедельных доз УСТ.

Доля пациентов, у которых в ходе исследования C0743T10 на протяжении 12 нед (плацебоконтролируемый период) были зарегистрированы НР, оказалась сопоставимой с долей пациентов на УСТ (60,5%) и группе с применением ПЛ (62,9%). В течение 12 нед СНР были зарегистрированы у 3 больных, получавших ПЛ, тогда как на фоне применения УСТ серьезных НР зарегистрировано не было. Через 36 нед характеристики НР соответствовали таковым, зарегистрированным в ходе плацебоконтролируемого периода, в ходе дополнительного наблюдения непропорционального увеличения частоты НР не отмечалось.

Результаты исследования III фазы с участием больных Пс и исследования II фазы с участием пациентов с ПсА свидетельствуют об эффективности УСТ и способности этого препарата улучшать клинические симптомы артрита и кожных проявлений при терапии ПсА.

УСТ продемонстрировал высокую эффективность в лечении среднетяжелого и тяжелого бляшечного Пс в различных этнических группах в пяти международных клинических исследованиях [57, 59, 60, 62, 63]. У пациентов с врожденными нарушениями системы ИЛ12/23 обнаружена повышенная предрасположенность к микобактериальной инфекции [64]. В связи с этим важно понимать возможные последствия терапии УСТ у пациентов с латентной формой туберкулеза, особенно в регионах Юго-Восточной Азии с повышенной распространенностью латентной туберкулезной инфекции.

Был проведен анализ безопасности лечения УСТ у 167 пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс, получавших профилактическое лечение изониазидом в связи с выявленной латентной туберкулезной инфекцией [65]. Анализ основывался на данных, полученных в пяти двойных слепых многоцентровых РПКИ III фазы. Среди них было три исследования, проведенных в странах за предела-

ми Азии («неазиатские исследования»), которые включали пациентов из Северной Америки и Европы, участвовавших в исследованиях PHOENIX 1 (n=766), PHOENIX 2 (n=1230) и ACCEPT (n=903); два исследования, проведенных в странах Азии («азиатские исследования»): JPN02 (n=158, пациенты из Японии) и PEARL (n=121, пациенты из Кореи и Тайваня). Дизайн исследований PHOENIX 1 и 2, PEARL и JPN02 был сходным до 28-й недели. В отличие от них, в ACCEPT имелась группа сравнения, получавшая ЭТЦ.

Латентная форма туберкулеза была диагностирована на основании положительной пробы Манту (в соответствии с местными руководствами для пациентов с иммунодефицитом, принятыми в конкретной стране) или результатов теста QuantiFERON TB-Gold test (QFT) при отсутствии клинических и рентгенологических (по рентгенографии грудной клетки) признаков активного туберкулеза. Больные с латентной формой туберкулеза получали изониазид до лечения исследуемым препаратом (требование о 3-недельном предварительном лечении в исследовании JPN02) или одновременно с первым его введением. В связи с тем что рекомендуемая продолжительность профилактической терапии изониазидом составляет 6–10 мес [66], а гепатотоксические эффекты препарата наиболее часто выявляются в первые 9–12 нед [67], данные по безопасности УСТ были получены до 12-й и 28-й недель терапии.

Оценка безопасности терапии, связанная с токсичностью изониазида, включала специфические НР со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и неврологической систем. Учитывались лабораторные показатели функции печени: выраженное отклонение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) определяли как повышение не менее чем на 100% в сравнении с исходным уровнем и значения АЛТ >150 МЕ/л; активность АЛТ у пациентов с нормальными исходными значениями регистрировали по отношению к верхней границе нормы (ВГН); регистрировали пациентов, у которых исследуемый препарат был отменен в связи с токсичностью изониазида.

Сравнивали результаты неазиатских и азиатских исследований, а также исследований, в которых лечение изониазидом проводилось или не проводилось. Поскольку контролируемый период во всех исследованиях был одинаковым, результаты, полученные до 12-й недели, сравнивали с таковыми в группах пациентов, принимавших ПЛ или ЭТЦ. Данные, полученные у пациентов из групп терапии УСТ в дозе 45 или 90 мг, были указаны в виде объединенной группы лечения УСТ. Латентная форма туберкулеза была исходно диагностирована у большей доли пациентов в азиатских исследованиях – 23,7% (66 из 279), в сравнении с неазиатскими исследованиями – 3,5% (101 из 2899). Пол и средний возраст в целом были сравнимы в азиатских и неазиатских исследованиях, в то время как в неазиатских исследованиях отмечена более высокая медиана массы тела. По сравнению с пациентами, не получавшими изониазид, у пациентов, принимавших его, зарегистрирована более высокая частота специфических НР, в большинстве случаев в виде отклонения лабораторных показателей функции печени, выраженного повышения активности АЛТ (за исключением исследования JPN02).

Частота отмены терапии в связи с токсичностью изониазида была низкой (4 пациента в неазиатских исследованиях). При этом отсутствовала стойкая тенденция к увеличению частоты токсичности изониазида у пациентов, получавших УСТ, а в азиатских исследованиях таких случаев зарегистрировано не было.

Сравнимая частота НР, возможно связанных с изониазидом, наблюдалась при лечении УСТ и в контрольных группах среди пациентов, которым проводилось или не проводилось лечение изониазидом как в азиатских, так и в неазиатских исследованиях. Общая частота НР и СНР в целом была сравнимой как между лечебными группами в рамках разных исследований, так и между пациентами, получавшими и не получавшими изониазид в неазиатских и азиатских исследованиях. Во всех исследованиях среди пациентов с нормальным исходным уровнем АЛТ более высокая доля больных с выраженным повышением АЛТ на 12-й неделе была выявлена среди получавших изониазид. Частота превышения активностью АЛТ ВГН более чем в 3 раза была сравнимой в группе УСТ и в контрольной группе у пациентов, получавших и не получавших изониазид.

В течение 28 нед от начала лечения у пациентов, принимавших изониазид, по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат (в разных исследованиях и в разное время), выявлена более высокая частота специфических НР, в основном в виде отклонения лабораторных показателей функции печени; выраженного повышения активности АЛТ (за исключением исследования JPN02). У пациентов, получавших изониазид, после выявления уровня АЛТ, в 3 раза превышавшего ВГН, этот показатель возвращался к норме после отмены изониазида. В дальнейшем, чтобы избежать гепатотоксичности изониазида, были назначены другие противотуберкулезные препараты. В целом за 28 нед во всех исследованиях было отмечено пять случаев прекращения лечения в связи с токсичностью изониазида: у трех пациентов, получавших ЭТЦ в исследовании ACCEPT, которым никогда не вводился УСТ (ни один из них не получал дополнительных препаратов для лечения туберкулеза после отмены изониазида); у одного пациента, получавшего УСТ в исследовании PHOENIX 2 (после отмены изониазида этот пациент не получал других противотуберкулезных препаратов), и у одного пациента, получавшего УСТ в исследовании PEARL (этот пациент был переведен на альтернативный противотуберкулезный препарат и завершил курс лечения латентной туберкулезной инфекции).

Общая частота НР и СНР в целом была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших изониазид в неазиатских и азиатских исследованиях. Относительно небольшое число пациентов, принявших участие в азиатских исследованиях, а также пациентов, получавших изониазид, может ограничивать интерпретацию результатов данного анализа. Известно, что у больных Пс из азиатских исследований отмечено приблизительно 6-кратное увеличение частоты латентной формы туберкулеза в сравнении с пациентами из исследований, проведенных в западных странах. Выраженные отклонения показателей функции печени чаще наблюдались у пациентов, получавших изониазид, чем у пациентов, его не получавших, в первые 12 нед лечения. Однако среди пациентов, как получавших, так и не получавших изониазид, частота отклонений показателей функции печени была сравнимой на фоне лечения УСТ и в контрольной группе.

У 167 пациентов с Пс и латентной формой туберкулеза, получавших сопутствующую терапию изониазидом с начала исследования, не было зарегистрировано ни од-

ного случая активного туберкулеза. Только у пяти пациентов лечение было отменено в связи с токсичностью изониазида. Один случай активного туберкулеза был зарегистрирован у пациента из азиатского исследования PEARL с латентной формой туберкулеза, которому исходно не было назначено лечение; в дальнейшем этому пациенту провели лечение противотуберкулезными препаратами с хорошим эффектом.

В целом частота НР и СНР была сравнимой у пациентов, получавших и не получавших изониазид. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс и латентной формой туберкулеза лечение УСТ может начинаться на фоне сопутствующей профилактики изониазидом и не повышает риск токсичности изониазида или реактивации туберкулеза.

У больных Пс и ПсА повышен риск развития кардиоваскулярных заболеваний, а влияние ГИБП на повышение или понижение кардиоваскулярного риска остается не до конца выясненным [68]. По данным клинических исследований эффективности УСТ II и III фазы у больных Пс было проанализировано воздействие данного препарата на сердечно-сосудистую систему. Во время плацебоконтролируемого периода лечения (12/20 нед) было сообщено о пяти случаях развития кардиоваскулярных заболеваний среди 1582 больных, принимавших УСТ, – 0,3% (95% ДИ 0,1–0,7%), в то время как у 732 больных, получавших ПЛ, подобных НР не было выявлено: 0% (95% ДИ 0,1–0,5%). В течение контролируемого и неконтролируемого периодов лечения наблюдалось 19 случаев развития вышеуказанных заболеваний среди 3117 больных, принимавших УСТ (0,6%). При сравнении с населением США и популяцией больных Пс не установлен повышенный риск развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов, принимавших УСТ. По мнению авторов исследования, проведенный анализ не установил положительного либо отрицательного влияния УСТ на кардиоваскулярный риск, следует проводить дальнейшие наблюдения для окончательного заключения.

В 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа, посвященного сравнению эффективности УСТ и других ГИБП при лечении стреднетяжелого и тяжелого Пс. В анализ были включены данные РПКИ, опубликованные за период с 1992 по 2012 г. Критерием эффективности служила динамика индекса PASI. Согласно полученным данным оказалось, что УСТ более эффективно влияет на Пс, чем адалимумаб, ЭТЦ и алефацепт, а при сравнении с инфликсимабом такого преимущества не было выявлено. Кроме того, при сравнении ГИБП и ПЛ эффективность ингибитора ИЛ12/23 оказалась выше, чем ингибиторов ФНОα [69].

Интересными представляются данные, полученные в результате клинико-экономического исследования применения УСТ (Стелара) по сравнению с ЭТЦ (Энбрел), инфликсимабом (Ремикейд) и адалимумабом (Хумира) у пациентов с тяжелым Пс [70]. Для оценки клинической эффективности и безопасности вышеуказанных препаратов был проведен анализ клинических исследований за период с 1980 по 2010 г. по базе Кокрановской библиотеки (регистры систематических обзоров и контролируемых клинических испытаний), Medline, Web of Knowledge Филадельфийского института научной информации. Проанализирована клиническая эффективность и безопасность биологических препаратов, рассчитаны ожидаемые затраты на их применение, показатели «затраты – эффективность» и приращения эффективности затрат.

Эффективность в клинико-экономическом анализе оценивалась по доле пациентов, достигших улучшения индекса PASI75 к определенному времени после начала терапии (10–12, 24–28 и 50–52-я недели). Для УСТ и ЭТЦ анализ клинической эффективности проводился на 12-й неделе терапии, для УСТ – на 12, 28 и 52-й неделях, для инфликсимаба – на 10, 24 и 50-й неделях, для адалимумаба – на 12, 24 и 52-й неделях. Согласно результатам прямого сравнительного рандомизированного клинического исследования УСТ оказался более эффективным препаратом (достижение PASI75) по сравнению с ЭТЦ [60]. Прямых исследований эффективности УСТ с инфликсимабом и адалимумабом не проводились, поэтому авторами были сопоставлены результаты РПКИ различных препаратов [53, 57, 59, 71–74]. Оказалось, что УСТ был несколько менее эффективен, чем инфликсимаб и адалимумаб, в период 10–12 и 24–28 нед, а на 50–52-й неделе терапии ожидаемая эффективность УСТ сопоставима с таковой инфликсимаба и адалимумаба. Результаты расчета затрат на применение биологических препаратов оказались следующими: ожидаемые затраты на УСТ были несколько меньшими по сравнению с затратами на ЭТЦ и инфликсимаб при расчетах по всем исследованиям вне зависимости от кратности назначения и длительности терапии, а по сравнению с адалимумабом стоимость лечения УСТ оказалась выше при длительности лечения 12 и 24–28 нед, и становилась меньше к 52-й неделе терапии. Расчеты показателя приращения эффективности затрат показали экономические преимущества УСТ по сравнению с инфликсимабом как в краткосрочной (10–12 нед), так и в долгосрочной (50–52 нед) перспективе, а по сравнению с адалимумабом – в долгосрочной перспективе (52 нед).

Итак, представлены убедительные данные о том, что УСТ уменьшает выраженность симптомов Пс и ПсА. В клинических исследованиях подкожное введение УСТ, как правило, хорошо переносилось, большинство НР были умеренными и не требовали коррекции дозы. Сводный анализ клинических исследований показал отсутствие специфических инфекций у пациентов, получавших лечение УСТ; кроме того, частота инфекций оставалась постоянной на фоне возрастания суммарной дозы препарата. Более того, в крупном метаанализе показано, что препарат не влияет на частоту развития серьезных сердечно-сосудистых нарушений. При терапии УСТ приблизительно у 5% пациентов образуются антитела к активно действующему компоненту (PHOENIX 1), результаты наблюдения в рамках исследования PHOENIX 2 показывают, что нейтрализующие антитела появляются чаще у пациентов с плохой приверженностью лечению.

В России УСТ был зарегистрирован для лечения Пс недавно. В 2011 г. было опубликовано сообщение об успешном опыте применения этого препарата в нашей стране [75]. Автором были отмечены высокая эффективность лечения, безопасность терапии (НР выявлено не было), отсутствие снижения эффективности при длительном применении, и высокая комплаентность. Согласно рекомендациям, принятым в США, УСТ следует назначать больным среднетяжелым и тяжелым Пс, которым показана фототерапия или системная терапия забо-

левания. В странах Европейского Союза показаниями для назначения этого препарата являются неэффективность лечения либо непереносимость системной терапии или фототерапии [76]. Эффективность и хорошая переносимость УСТ при Пс и ПсА подтверждены хорошо контролируемыми исследованиями. Доказательная база для ПсА не столь обширна, как для Пс. В настоящее время еще не завершены многоцентровые плацебоконтролируемые исследования влияния УСТ на проявления ПсА у больных, получавших в прошлом ингибиторы ФНОα, и у тех, кто не лечился какими-либо ГИБП, результаты которых интересны и важны как для врачей, так и для их пациентов. Таким образом, УСТ при подкожном введении является альтернативой симптоматическому лечению для пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс и ПсА [77].

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочнов В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия, 2007.
2. Van der Kerkhof P.C.M., Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., eds. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby, 2008:115–36.
3. Boumpas D.T., Illei G.G., Tassiulas I.O. Psoriatic arthritis. In: Klippel J.H., Crofford L.J., Stone J.H., Weyand C.M., eds. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:233–8.
4. Saraceno R., Mannheimer R., Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:324–9.
5. Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B. et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch Dermatol 2005;141:1537–41.
6. Ferrandiz C., Bordas X., Garcia-Patos V. et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:20–3.
7. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238–44.
8. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. J Rheumatol 2000;27:1247–50.
9. Leonard D.G., O'Duffy D.J., Rogers III R.S. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. Mayo Clin Proc 1978;53:511–8.
10. Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L. et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62:127–41.
11. Бадокин В.В. Псориатический артрит. В кн.: Ревматология. Клинические лекции. Под ред. В.В. Бадокина. М.: Литтерра, 2012; 151–82.
12. Torre-Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Arribas Castrillo J.M. et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 Patients. Br J Rheumatol 1991;30:245–50.
13. Sokoll K.B., Helliwell P.S. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001;28:1842–6.
14. Wong K., Gladman D.D., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. I: Causes and risk of death. Arthr Rheum 1997;40:1868–72.
15. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthr Rheum 1998;41:1103–10.
16. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000;356:385–90.
17. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthr Rheum 2004;50:2264–72.
18. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). Науч-практич ревматол 2006;4:11–9.
19. Муравьев Ю.В., Дорошкевич И.А. Что делать, если в период лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α возник псориаз? Науч-практич ревматол 2011;5:89–91.
20. Borras-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borras C. et al. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. South Med J 2009;102:1133–40.
21. Kary S., Worm M., Audring H. et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor α antagonists. Ann Rheum Dis 2006;65:405–7.
22. Thurber M., Feasel A., Stroehlein J. et al. Pustular psoriasis induced by infliximab. J Drugs Dermatol 2004;3:439–40.
23. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33:45–56.
24. Ghoreschi K., Weigert C., Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. Clin Dermatol 2007;25:574–80.
25. Nestle F.O. Psoriasis. Curr Dir Autoimmun 2008;10:65–75.
26. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J Am Acad Dermatol 2007;57:1059–68.
27. Van Beelen A.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:374–81.
28. Ribbens C. Andre B., Kaye O. et al. Increased synovial fluid levels of interleukin-12, sCD25 and sTNF-RII/sTNF-RI ratio delineate a cytokine pattern characteristic of immune arthropathies. Eur Cytokine Netw 2000;11:669–76.
29. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D. et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. J Rheumatol 1998;25:1544–52.
30. Peeva E., Fishman A.D., Goddard G. et al. Rheumatoid arthritis exacerbation caused by exogenous Interleukin-12. Arthr Rheum 2000;43:461–3.
31. Rahman P., Inman R.D., Maksymowych W.P. et al. Association of interleukin-23 receptor variants with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2009;36:137–40.
32. Hunter C.A. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. Nat Rev Immunol 2005;5:521–31.
33. Presky D.H., Yang H., Minetti L.J. et al. A functional interleukin-12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:14002–7.
34. Parham C., Chirica M., Timans J. et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. J Immunol 2002;168:5699–708.
35. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. J Biol Chem 2003;278:1910–4.
36. Teunissen M.B.M., Koomen C.W., de Waal Malefit R. et al. Interleukin-17 and interferon-synergize in enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. J Invest Dermatol 1998;111:645–9.
37. Hong K., Chu A., Ludviksson B.R. et al. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. J Immunol 1999;162:7480–91.
38. Kopp T., Kieffer J.D., Rot A. et al. Inflammatory skin disease in K14/p40 transgenic mice: evidence for interleukin-12-like activities of p40. J Invest Dermatol 2001;117:618–26.
39. Kopp T., Lenz P., Bello-Fernandez C. et al. IL-23 production by cosecretion of endogenous p19 and transgenic p40 in keratin 14/p40 transgenic mice: evidence for enhanced cutaneous immunity. J Immunol 2003;170:5438–44.
40. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating

the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol 2004;123:1037–44.
41. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007;356:580–92.
42. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 2007;80:273–90.
43. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an infiammatory bowel disease gene. Science 2006;314:1461–63.
44. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. Hum Genet 2007;122:201–6.
45. Piskin G., Sylva-Steenland R.M.R., Bos J.D. et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. J Immunol 2006;176:1908–15.
46. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J Am Acad Dermatol 2007;57:1059–68.
47. Kimball A., Gordon K.B., Langley R.G. et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Arch Dermatol 2008;144:200–7.
48. Bennet J.C. Approach to the patient with immune disease. In: Goldman L., Bennet J.C., eds. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2000:1423–9.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE Technology Appraisal Guidance 180. London, UK: NICE, 2009.
50. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol 2004;123:1037–44.
51. Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S. et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. Curr Med Res Opin 2007;23:1081–92.
52. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007;356:580–92.
53. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 2009;373:633–40.
54. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterology 2008;135:1130–41.
55. Segal B.M., Constantinescu C.S., Raychaudhuri A. et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. Lancet Neurol 2008;7:796.
56. Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update. Expert Rev Neurother 2010;10:791–809.
57. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665–74.
58. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210–6.
59. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675–84.
60. Griffiths C.E.M., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118–28.
61. Santos-Juanes J., Coto-Segura P., Mas-Vidal A., Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. Br J Dermatol 2010;162:1144–6.
62. Igarashi I., Keto T., Kato M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis [abstract]. Poster P038 presented at the Congress of the Psoriasis International Network; July 1–4, 2010.
63. Youn J.I., Tsai T.F., Song M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: results of a phase 3 trial in Taiwanese and Korean patients [abstract]. Poster presentation at the 1st Eastern Asia Dermatology Congress, September 30 – October 3, 2010; Poster CS06–03.
64. Filipe-Santos O., Bustamante J., Chapgier A. et al. Inborn errors of IL-12/23 and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. Semin Immunol 2006;18:347–61.
65. Tsai T.F., Ho V., Song M. et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis and latent tuberculosis infection. Br J Dermatol 2012; Jul 14 [Epub. ahead of print].
66. Comstock G.W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847–50.
67. Nolan C.M., Goldberg S.V., Buskin S.E. Hepatotoicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-years survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA 1999;281:1014–8.
68. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. Br J Dermatol 2011;164:862–72.
69. Lin V.W., Ringold S., Devine E.B. Comparison of Ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Arch Dermatol 2012; Oct 15 [Epub. ahead of print].
70. Сура М.В., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. и др. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелыми клиническими формами псориаза. Вестн дерматол венерол 2011;3:63–70.
71. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:31.e1–15.
72. Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008;58:106–15.
73. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366:1367–74.
74. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008;158:558–66.
75. Курдина М.И. Новое в системной терапии псориаза. Клин дерматол венерол 2011;5:54–7.
76. Croxtall J.D. Spotlight on ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis. Am J Clin Dermatol 2012;13:135–7.
77. Garcia-Valladares I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. Drug Des Devel Ther 2011;5:41–9.

Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности

О.А. Антелава

[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Контакты: Ольга Алексеевна Антелава **antelavao@mail.ru**

Contact: Olga Alekseevna Antelava **antelavao@mail.ru**

Поступила 29.08.12

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. Она включает полимиозит/дерматомиозит (ПМ/ДМ); ювенильный ДМ (ЮДМ); миозит, ассоциирующийся с болезнями соединительной ткани; миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями, – паранеопластический (ПНП) миозит – и некоторые другие нозологические формы [1, 2].

Паранеопластическим синдромом называют клинико-лабораторные проявления, обусловленные неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем, продукцией эктопической опухолью биологически активных веществ и не связанные непосредственно с локальным ростом первичной или метастатической опухоли [3].

Особенности миозита, ассоциированного со злокачественными опухолями, на сегодняшний день остаются малоизученными.

Очевидна клиническая значимость данной проблемы, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах, до появления отчетливой специфической симптоматики, могут проявляться признаками классического ДМ, что ведет к позднему распознаванию онкопатологии.

Опираясь на многолетнее наблюдение пациентов с ПМ/ДМ, мы попытались выделить особенности дебюта, клинической картины, течения болезни и стероид-респонсивности у больных с сопутствующей онкопатологией, отличающие их от классических вариантов течения ПМ/ДМ.

M33.6 – Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями. Ассоциация ПМ/ДМ со злокачественными опухолями впервые описана в 1916 г., однако предположение о наличии между ними причинной взаимосвязи было выдвинуто только в 1935 г. [4]. Заболеваемость ПМ/ДМ в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год. ПНП миозит, по разным данным, составляет от 8 до 20% от всех случаев ПМ/ДМ. Считается, что частота выявления злокачественных новообразований при ПМ/ДМ в 12 раз выше, чем в популяции. Соотношение мужчин и женщин 1:1 [1].

Согласно данным литературы, возможность выявления новообразования у больных ДМ значительно выше, чем при ПМ. Так, в результате проведения ретроспективного анализа за период с 1997 по 2007 г. (1012 пациентов с ДМ и 643 с ПМ) установлено, что частота выявления опухоли при ДМ составляет 9,4%, в то время как при ПМ – 4,4% [5]. Исследование M.W. So и соавт. [6], проведенное в 2011 г., демонстрирует более высокий процент обнаружения новообразования при ДМ (23,5), в то же время для ПМ эти показатели приблизительно совпадают (3,8%).

Известно, что вероятность выявления опухоли при ПМ/ДМ возрастает после 40 лет; после 50 лет она достигает 71% у женщин и 24% у мужчин [3, 6]. Тем не менее онконастороженность необходима в каждой возрастной группе, поскольку и в молодом возрасте возможно развитие опухолевого процесса, в первую очередь – яичников [5].

Факторами, сопряженными с высоким риском выявления злокачественных новообразований при ПМ/ДМ, называют пожилой возраст, наличие дисфагии, а также отсутствие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и более низкие значения трансаминаз, чем при ПМ/ДМ, не связанных с опухолью [6].

Мнения о «привязанности» ПНП-миозита к определенной локализации опухоли расходятся. Обычно выделяют рак легкого, молочной железы, яичников, матки, толстой кишки, желудка, предстательной железы, лимфомы. Однако строгого распределения по частоте выявления определенных опухолей при ПНП-миозите не существует [3, 6].

Хронология возникновения ПНП-миозита по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. Злокачественный процесс может манифестировать до появления клинических признаков ПМ/ДМ, одновременно с ними или после их возникновения. Большинство злокачественных новообразований выявляются в течение первого года после начала миозита, однако вероятность обнаружения опухоли сохраняется более 5 лет [6].

Морфологически пораженная мышечная ткань практически не отличается от таковой при идиопатическом ПМ/ДМ: выявляются воспалительные инфильтраты и некроз мышечных волокон [3, 7].

Основные патогенетические механизмы развития ПНП-синдрома в целом связывают с реакцией иммунной системы на опухолевый, иммунологически чужеродный антиген, с продукцией опухолевыми клетками биологически активных веществ, токсическим действием опухолевых субстанций на ткани, вызываемыми опухолью обменными нарушениями, потреблением растущей опухолью компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности здоровых тканей. Возникновение ПНП-миозита, в частности, может быть связано с иммуновоспалительными реакциями иммунокомплексного либо аутоиммунного типа на метастазирующие злокачественные клетки или поступающие в кровоток опухолевые антигены, возможно, перекрестно реагирующие с антигенами нормальных тканей; образование в нормальных тканях неоантигенов под влиянием циркулирующих продуктов жизнедеятельности неоплазмы [3, 7].

Связь злокачественных новообразований с ПНП-ДМ подтверждается также некоторой регрессией миозита после радикального удаления опухоли и повторным появлением тех же симптомов при метастазировании [3, 7].

Как известно, при идиопатическом ПМ/ДМ наблюдаются ассоциации определенных иммунологических маркеров (миозит-специфических антител) с характерным симптомокомплексом. Миозит-специфические антитела (например, к Jo-1, SRP, Mi-2 и другим антителам) присутствуют в сыворотках почти у 90% больных [1, 4, 7, 8]. До недавнего времени существовало мнение об отсутствии таковых при ПНП-миозите. Однако последние исследования позволяют обсуждать роль антител к протеину 155/140 как специфических маркеров ПНП-миозита, что имеет как диагностическое (облегчающее скрининг при онкопоиске), так и прогностическое значение [9–13]. Так, N. Ikeda и соавт. [14] отмечают, что из 18 пациентов, страдающих ПНП-ДМ, четверо (22%) были позитивны по антителам к протеину155/140. В то же время у пациентов с идиопатическим ДМ (n=55) эти антитела не выявлялись [12, 14].

Кроме того, исследования роли антител к NXP2, ранее считавшихся маркерами ЮДМ, показали их ассоциацию с ПНП-миозитом. [15]. Принимая во внимание, что ЮДМ и ПНП-ДМ объединяет более выраженная и тяжелая картина васкулита, можно предположить связь этих антител с выраженностью кожных проявлений. Однако эти вопросы в настоящее время изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, одной из отличительных черт клинической картины ПНП-миозита является тяжелое течение васкулита. Обращает на себя внимание полиморфизм кожного синдрома, который может варьировать от эритемы, имеющей яркую малиновую окраску, до тяжелого язвенно-некротического васкулита. Характерна резистентность кожных проявлений к терапии глюкокортикоидами (ГК), когда на фоне лечения и восстановления мышечной силы (в том числе при успешном лечении опухоли) сохраняются изменения, вплоть до язвенно-некротического вакулита [16]. Так, представляет интерес описание 72-летнего пациента с ПНП-ДМ (аденокарцинома предстательной железы в сочетании с плоскоклеточной карциномой языка), дебютировавшим кожным синдромом, с дальнейшим развитием везикулобуллезного поражения; при этом присоединение мышечной слабости наблюдалось спустя несколько месяцев, что не вполне типично для классического дебюта ДМ [17]. Кроме того, S.D. Girouard и соавт. [18] наблюдали 63-летнюю женщину, страдающую ПНП-ДМ (аденокарцинома яичников) с панникулитом (крайне редким при ДМ), представленным в виде узловатой эритемы на предплечьях, бедрах и ягодицах.

Распространено мнение о рефрактерности ПНП-миозита к лечению ГК и цитостатиками [3], которое, по нашему мнению, подлежит дискуссии.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей ПНП-миозита: его дебюта, клинико-лабораторной картины, течения, «ответа» на лечение ГК, а также выживаемости пациентов; выделение клинико-лабораторных факторов, наличие которых требует более тщательного онкопоиска.

Обследовано 222 пациента, наблюдавшихся на базе ФГБУ «НИИР» РАМН с 1996 по 2012 г. с достоверным диагнозом ИВМ, отвечающим критериям A. Bohan, J.B. Peter [19, 20]. У 110 (49,6%) из них был ДМ, у 29 (13,06%) – ПМ, у 22 (9,9%) ПНП-миозит, у 41 (18,5%) – антисинтетазный синдром, у 14 (6,3%) – ЮДМ и у 6 (2,7%) – амиопатический ДМ.

Пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее определения уровней: аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма 8–38 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма 8–30 Ед/л), СОЭ (норма 2–15 мм/ч), антисинтетазных антител к Jo-1 (норма до 25 Ед/мл) и креатинфосфокиназы (КФК; норма до 195 Ед/л). Повышение уровня КФК от 195 до 500 Ед/л расценивалось как незначительное.

Всем пациентам проведено мануальное мышечное тестирование (ММТ) согласно рекомендациям Международной группы по оценке и клиническим исследованиям миозита (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group – IMACS) [21], включающее тестирование проксимальных, дистальных мышц и мышц шеи по 10-балльной шкале оценки мышечной силы. Индекс оценки 24 мышц (ММТ24) в норме составляет 260 баллов, ММТ проксимальных мышц (ММТпр) – 160 баллов, индекс оценки 8 мышц (ММТ8) – 80 баллов, ММТ аксиальных мышц (ММТакс) – 20 баллов.

ПНП-миозит выявлен у 22 (9,9%) больных. При этом у 21 (95,5%) из 22 пациентов с ПНП-миозитом был ДМ и у 1 (4,5%) – ПМ. Группа пациентов с ПНП-миозитом включала 4 (18,2%) мужчин и 18 (81,8%) женщин. Длительность болезни (ПНП-миозит) на момент включения составляла в среднем 8,68±11,6 мес, длительность наблюдения этих пациентов – 36,5±21,2 мес. При ДМ опухоль была обнаружена в 16,03%, при ПМ – в 3,3% случаев.

Средний возраст дебюта ПНП-миозита составлял около 56 (от 36 до 67) лет. При этом 21 (95,5%) пациент относился к возрастной подгруппе старше 40 лет, и только одна (4,5%) больная (именно у нее был ПМ) оказалась моложе 40 лет.

У 10 (45,5%) больных опухоль была обнаружена до манифестации клинической картины ПНП-миозита. При активном проведении онкопоиска среди больных с диагностированным ПМ/ДМ – у 12 (54,5%), причем у двух из них – спустя более 2 лет после постановки диагноза ДМ.

Наиболее часто встречалась опухоль яичников – 10 (45%), у 4 (18%) были опухоли молочных желез, еще у 4 (18%) – легких, у 2 (10%) – матки, и по одному (4,5%) больному наблюдалось с опухолями прямой кишки и желудка.

В дебюте ПНП-миозита у 18 (81%) пациентов основным клиническим проявлением была эритема, при этом у 3 (13,6%) – язвенно-некротический васкулит; еще у 3 (13,6%) – мышечный синдром и у одного (4,5%) – лихорадка.

Феномен Рейно наблюдался у 3 (13,8%) пациентов, лихорадка – у 7 (31,8%), снижение массы тела – у 16 (72,7%) больных.

Обращает на себя внимание (и соответствует данным литературы) более частое выявление дисфагии при ПНП-миозите (у 19 из 22, что составляет 86,4%), чем при идиопатическом ПМ/ДМ (у 144 из 200, что составляет 72%). Однако эти различия не имели статистической достоверности. У одного пациента кормление производилось при помощи назогастрального зонда.

По данным игольчатой электромиографии (иЭМГ) у всех обследованных пациентов с ПНП-миозитом (n=20) присутствовали изменения, свидетельствующие о текущем воспалительном процессе в мышечной ткани.

Мышечные индексы (ММТ8, ММТакс, ММТпрокс, ММТ24) до начала терапии ГК (табл. 1) и через 12 мес от ее назначения не отличались от соответствующих показателей ММТ при идиопатическом ПМ/ДМ.

Все пациенты с ПНП-ДМ были серонегативны по антителам к Jo-1, ИЗЛ у них также отсутствовало.

Схема назначения терапии (доза ГК и цитостатические препараты) при диагностированном злокачественном новообразовании согласовывалась с онкологами, в зависимости от планируемой тактики лечения больных (консервативное, хирургическое).

Средняя доза ГК составляла 57,35±17,31 мг/сут (от 20 до 70 мг/сут). При этом адекватную дозу ГК (⩾1 мг/кг в сутки) получали 14 (63,6%), <1 мг/кг в сутки – 8 (36,4%) больных.

Основные показатели, отражающие активность болезни у пациентов с ПНП- и идиопатическим ПМ/ДМ в дебюте (до начала терапии ГК), представлены в табл. 1.

Можно видеть, что возраст начала болезни при ПНП-миозите достоверно отличался от такового при идиопатическом ПМ/ДМ, что свидетельствует о более высоком риске развития опухоли у пациентов старшего возраста.

Примечательно, что значения «мышечных» ферментов (КФК и лактатдегидрогеназы – ЛДГ) при ПНП-миозите достоверно ниже таковых при идиопатическом ПМ/ДМ. В то же время показатели, отражающие выраженность мышечной слабости, – ММТ – при ПНП- и идиопатическом миозите не различаются и свидетельствуют о тяжелом двигательном дефиците пациентов обеих групп. Таким образом, особенностью ПНП-миозита можно назвать диссонанс между клиническими и лабораторными показателями «активности» болезни.

В то же время достоверно более высокие значения СОЭ отражают наличие параллельно текущего тяжелого патологического процесса при ПНП-ДМ. Как известно, для идиопатического ПМ/ДМ высокие значения СОЭ не характерны.

Таблица 1 Основные показатели у пациентов с ПНП- и идиопатическим ПМ/ДМ в дебюте болезни (до начала терапии ГК), M±σ

Показатели	ПНП-миозит (n=22)	Идиопатический ПМ/ДМ (n=200)	p
Возраст дебюта, годы	55,26±6,98	40,36±30,02	p⩽0,0001
Доза ГК, max, мг/сут	57,35±17,31	59,35	p⩾0,005
КФК, Ед/л	1893±1845,6	3704±3916	p⩽0,027
АСТ, Ед/л	120,90±88,67	272,54±769,49	p⩾0,005
АЛТ, Ед/л	128,54±119,48	255,40±836,49	p⩽0,005
СОЭ, мм/ч	31,65±15,16	17,35±10,9	p⩽0,0001
ЛДГ, Ед/л	654,87±597,5	1273,3±1485,4	p⩽0,004
ММТакс, баллы	15,98±2,07	15,67±5,45	p⩾0,005
ММТ8, баллы	41,67±6,34	43,08±14,67	p⩾0,005
ММТпрокс, баллы	63,78±70,6	70,67±33,57	p⩾0,005
ММТ24, баллы	152,57±16,80	149,45±47,35	p⩾0,005

К окончанию первого года от момента манифестации ПНП-миозита под наблюдением оставались 18 пациентов, судьба пяти неизвестна. Средняя доза ГК в этот период составляла 26,4±12,4 (от 10 до 50) мг/сут в пересчете на преднизолон; средние значения КФК 189,3±129,1 (от 24 до 500 Ед/л); ММТ24 составил 231±32,04 (от 160 до 260) балла, что не отличалось от соответствующих показателей при идиопатическом ДМ (табл. 2).

Таким образом, вопреки существующему мнению о стероид-резистентности ПНП-миозита, положительный инициальный «ответ» на ГК в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК отмечался практически у всех находившихся под наблюдением пациентов.

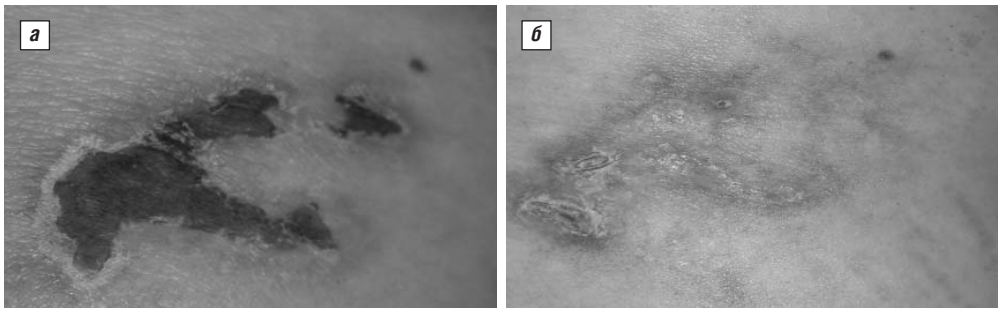
За период наблюдения обострение ДМ (в виде нарастания мышечной слабости и повышения уровня КФК) отмечалось однократно – у 13 (59,09%), дважды – у одного (4,5%) и еще у одного (4,5%) – трижды. При этом в 11 (50%) случаях оно было связано с метастазированием опухолевого процесса и в 4 (18,2%) – со снижением поддерживающей дозы ГК.

На момент подведения итогов исследования были живы 9 пациентов. У четырех из них длительность болезни составила более 5 лет. За период наблюдения погибло 9 (40,9%) больных, судьба четверых неизвестна.

Как отмечалось выше, особенностью кожного синдрома (в отличие от мышечного) при ПНП-миозите является его частичная или полная резистентность к терапии ГК.

Таблица 2 Основные показатели у пациентов с ПНП-миозитом и идиопатическом ПМ/ДМ через год после начала наблюдения, M±σ (p⩾0,05 во всех случаях)

Показатель	ПНП-миозит (n=18)	Идиопатический ПМ/ДМ (n=157)
Доза ГК, max, мг/сут	26,4±12,4	23,3±13,5
КФК, Ед/л	189,3±129,1	194,5±195,4
ММТ24, баллы	227,8±32,3	228,5±35,9



Язвенно-некротический васкулит: динамика на фоне терапии (*а*, *б*)

Так, у 16 (72,7%) пациентов на фоне нормализации мышечной силы сохранялась яркая эритема (вплоть до малинового цвета), при этом у 2 (9,09%) наблюдалось язвенно-некротическое поражение кожи. Примечательно, что мышечная сила всех выживших пациентов сохранялась практически нормальной (ММТ=260).

Мы наблюдаем пациентку с ремиссией онкопатологии более 5 лет (после оперативного лечения рака молочной железы), получавшую преднизолон (максимально 60 мг/сут) с полным восстановлением силы всех групп мышц. Однако у нее сохранялись стойкие эритематозные изменения на лице, в зоне «декольте», на волосистой части головы, эритема Готтрона, а также хейлит, не являющийся патогномоничным для ДМ. Язвенно-некротический васкулит (в области живота, бедер, поясничной области) сохранялся длительное время и был нивелирован только после подключения терапии циклофосфамидом (см. рисунок, а, б).

Распространенность ПНП-миозита среди больных ИВМ составляет 9,9%. Его наличие характерно для пациентов старше 50 лет. При ДМ опухоль выявляется у 16,30%, а при ПМ – у 3,3% больных.

Злокачественная опухоль может манифестировать клинический картиной классического ДМ. Вероятность выявления злокачественного новообразования особенно высока в течение первого года после возникновения ПМ/ДМ. Проведение онкопоиска в этот период представляется наиболее актуальным.

Положительный начальный «ответ» на ГК в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК характерен как для идиопатического ПМ/ДМ, так и для ПНП-миозита.

Особенностью ПНП-миозита являться выраженный кожный синдром, который может быть представлен язвенно-некротическим васкулитом, отличающимся полной или частичной резистентностью к терапии ГК. Для ПНП-миозита не характерны позитивность по антителам к Jo-1 и развитие ИЗЛ.

Диссонанс между клиническими (ММТ) и лабораторными (КФК, ЛДГ) показателями, отражающими «мышечную активность» болезни, также можно выделить как особенность ПНП-миозита.

Наблюдавшиеся в настоящем исследовании клинико-лабораторные особенности ПНП-миозита позволяют выделить следующие факторы, требующие прове-

Таблица 3 Основные особенности ПНП-миозита по зарубежным и собственным данным

Показатель	Данные литературы, источник	Собственные данные
Распространенность ПНП-миозита среди всей когорты больных ИВМ	19% [13]	9,9%
Возраст старше 50 лет	95% [6]	95,5%
Частота выявления опухоли при:		
ПМ	4,4% [5], 3,8% [6]	3,3%
ДМ	9,4% [5], 23,5% [6]	16,3%
Частота локализации опухоли (в порядке убывания)	Носоглотка Легкие 32% Легкие Кроветворная система	Яичники Молочные железы Легкие Матка
Дисфагия	94,5% [6]	86,4%
Факторы, требующие проведения тщательного онкопоиска	[6]: Возраст старше 50 лет ДМ Дисфагия Отсутствие ИЗЛ Нормальный или «незначительно» повышенный уровень АСТ	Возраст старше 50 лет ДМ с выраженным, возможно резистентным к терапии ГК, кожным синдромом Язвенно-некротический васкулит Высокая СОЭ Нормальный или «незначительно» повышенный уровень КФК, ЛДГ в сочетании с выраженным двигательным дефицитом Отсутствие ИЗЛ Серонегативность по антителам к Jo-1

дения тщательного онкопоиска: возраст старше 50 лет; ДМ с выраженным, возможно резистентным к терапии ГК, кожным синдромом; язвенно-некротический васкулит; высокая СОЭ; нормальный или незначительно повышенный уровень КФК, ЛДГ при выраженном двигательном дефиците; отсутствие интерстициального поражения легких; серонегативность по антителам к Jo-1.

Результаты настоящего исследования в целом соответствуют литературным данным (табл. 3).

Особый интерес представляет пациентка, у которой спустя около 10 лет после успешного лечения ДМ была обнаружена опухоль яичников. При этом на протяжении всего периода наблюдения, на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг/сут, нормальной мышечной силы (ММТ24=260 баллов) и КФК, сохранялись слабовыраженные капилляриты околоногтевого ложа, эритема в зонах «декольте» и «шали». Примечательно, что с момента манифестации онкопатологии и до смерти пациентки признаков обострения как мышечного, так и кожного синдромов не отмечалось, коррекции дозы ГК не потребовалось. Исходя из вышесказанного, возникает вопрос: казуистика ли это в рамках ПНП-миозита, или онкопатологию в данном случае можно рассматривать как самостоятельное заболевание?

Таким образом, ПНП-миозит, имея классические для ПМ/ДМ проявления, в то же время обладает некоторыми клинико-лабораторными особенностями. Кроме того, результаты недавних исследований позволяют обсуждать роль антител к протеину-155/140 в качестве специфических маркеров опухолевого миозита, что имеет как диагностическое, так и прогностическое значение. Однако сообщения, касающиеся этой проблемы, на сегодняшний день немногочисленны и основаны на небольшом клиническом материале, поэтому данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Воспалительные заболевания мышц. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003; 195–202.
2. Mahil S., Marks D., McCormack M., Rahman A. Dermatomyositis. Br J Hosp Med (Lond) 2012;73:18–22.
3. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. М.: Media Medica, 2000.
4. Wortmann R.L. Diseases of Skeletal Muscle. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1998; 45–57.
5. Chen Y.J., Wu C.Y., Huang Y.L. et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. Arthrs Res Ther 2010;12:70.
6. So M.W., Koo B.S., Kim Y.G. et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. J Rheumatol 2011;38:2432–5.
7. Dalakas M.C., Hohlfeld R. Pofymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362:971–82.
8. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клин мед 1995;2:3–8.
9. Ohashi M., Shu E., Tokuzumi M. et al. Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. Acta Derm Venereol 2011;91:84–5.
10. Shimizu J. Malignancy-associated myositis. Brain Nerve 2010;62:427–32.
11. Selva-O'Callaghan A., Trallero-Araguas E., Grau-Junyent J.M., Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. Curr Opin Rheumatol 2010;22:627–32.
12. Zahr Z.A., Baer A.N. Malignancy in myositis. Curr Rheumatol Rep 2011;13:208–15.
13. Trallero-Araguas E., Labrador-Horrillo M., Selva-O'Callaghan A. et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. Medicine (Baltimore) 2010;89:47–52.
14. Ikeda N., Takahashi K., Yamaguchi Y. et al. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. J Dermatol 2011;38:973–9.
15. Ichimura Y., Matsushita T., Hamaguchi Y. et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. Ann Rheum Dis 2012;71:710–3.
16. Xu T., Hong S. A case of vesiculobullous dermatomyositis: a marker of internal malignancy. Int J Dermatol 2012 51:594–6.
17. Caratta P.R., Mafort T., Pamplona M. et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic prostate and tongue tumors: case report. Rev Bras Reumatol 2011;51:394–6, 407.
18. Girouard S.D., Velez N.F., Penson R.T. et al. Panniculitis associated with dermatomyositis and recurrent ovarian cancer. Arch Dermatol 2012; Mar 19 [Epub. ahead of print].
19. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975;292:403.
20. Bohan A., Peter J.B., Bowman R.L., Pearson C.M. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977; 56:255.
21. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Науч-практич ревматол 2007;1:59–62.

Ответы на вопросы к лекции Е.Л. Насонова, Д.Е. Каратеева «Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика» (с. 169)

1 – В,
2 – Б,
3 – Г,
4 – В,
5 – Б,
6 – Ж.

Современные методы оценки активности системной красной волчанки

Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Елена Александровна Асеева **eaasseeva@mail.ru**

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva **eaasseeva@mail.ru**

Поступила 21.11.12

«BILAG, SLEDAI, SIS, ECLAM, WAM, SLAM... Thank you MAM», – так известный британский ревматолог David Isenberg озаглавил свою статью, опубликованную в журнале Lupus в 2007 г. [1]. Действительно, в настоящее время можно растеряться от разнообразия аббревиатур и акронимов, связанных с индексами активности системной красной волчанки (СКВ), которые играют важную роль в оценке состояния пациента, в своевременном назначении адекватной терапии, в прогнозировании исходов заболевания, проведении клинических исследований.

Все современные индексы активности СКВ основаны на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков заболевания и были разработаны с целью стандартизации оценки состояния больного. В литературе описано более 60 различных индексов активности, но большинство из них не были валидированы [1, 2]. Только пять индексов активности СКВ прошли валидацию и широко используются в мировой медицинской лечебной и научной практике [3]:

1. SLE Disease Activity Index (SLEDAI) [4].
2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) [5].
3. European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) [6].
4. Lupus Activity Index (LAI) [7].
5. Classic British Isles Lupus Assessment Group Index (Classic BILAG Index) [8].

Выделяют два типа индексов активности СКВ. К первому относятся методы определения общей активности заболевания. Для каждого из них итоговое значение представляет собой сумму баллов исходных показателей (SLEDAI, SLAM и ECLAM и т. д.).

Ко второму типу относятся специфические индексы, оценивающие активность или выраженность обострения в каждом отдельном органе или системе (BILAG и SFI-R).

Поскольку индекс BILAG учитывает намерение врача назначить тот или иной вид терапии, он был признан в 2010 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США предпочтительным для использования при проведении клинических исследований [9]. Для оценки активности СКВ FDA рекомендует использовать и другие индексы (SLEDAI, SLAM и ECLAM), а также их модификации. В последнее десятилетие при проведении научных исследований большое внимание уделяется индексам SLEDAI, BILAG, а также их модификациям еще и в связи с тем, что они являются составляющими частями индексов обострения (SFI) и ответа на терапию (SRI). В связи с этим в данной статье мы уделим им более пристальное внимание.

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Этот индекс оценки общей активности заболевания был разработан в 1985 г. на совещании в Торонто с привлечением 15 ведущих мировых экспертов по СКВ [1, 3]. На основании заполнения анкет, включающих 37 клинических признаков СКВ, были выявлены 24 основных (16 клинических и 8 лабораторных) показателей СКВ, которые и вошли в SLEDAI. Путем множественного регрессионного анализа данных 574 пациентов значимость каждого из этих признаков была определена в баллах от 1 до 8. Более серьезные проявления СКВ, такие как поражение нервной системы, поражение почек, васкулит, имеют более высокую балльную оценку, чем другие признаки. Максимально возможное значение SLEDAI составляет 105 баллов [4, 10]. Для оценки активности по SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния. По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов). Увеличение SLEDAI между двумя визитами на 3–12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, более чем на 12 баллов – как тяжелое обострение СКВ [10, 11]

В настоящее время широко используются три модификации индекса SLEDAI: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), SELENA-SLEDAI и Mex-SLEDAI.

Mex-SLEDAI

Разработан J. Guzman и соавт. в 1992 г. [12] в первую очередь для использования в развивающихся странах, из-за затруднений определения уровня антител к ДНК и компонентов комплемента. Он включает 13 признаков вместо 24: поражение нервной системы, почек, кожи и слизистых оболочек, васкулит,

гемолиз, тромбоцитопению, миозит, артрит, серозит, лихорадку, усталость, лейкопению и лимфопению. Значение Мех-SLEDAI может варьировать от 0 до 32 баллов. Счет <2 баллов показывает неактивное заболевание, от 2 до 5 – возможную активность, >5 баллов – явную активность заболевания [12, 13]. Этот индекс и в настоящее время активно используется в латиноамериканских странах для определения активности СКВ [11–13].

SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K)

Модифицирован D. Gladman и соавт. в 2002 г. [14]. Внесены изменения в регистрацию следующих признаков: протеинурия >0,5 г/сут, кожные высыпания, алопеция, язвы слизистых оболочек. SLEDAI-2K, в отличие от SLEDAI, позволяет учитывать персистирующую активность, в то время как SLEDAI учитывает только возникновение или рецидив этих признаков.

SELENA-SLEDAI

Модифицирован в 2005 г. J. Buyon и соавт. во время проведения исследования SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) [15]. SELENA-SLEDAI, так же как и SLEDAI 2K, учитывает персистирующую активность, связанную с наличием высыпаний, язв слизистых оболочек и алопеции, и, кроме того, предусматривает следующие изменения: в число признаков поражения черепных нервов дополнительно включает «головокружение»; позволяет зафиксировать наличие плеврита или перикардита по одному из представленных в SLEDAI признаков, а не по комплексу перечисленных симптомов; признак «повышение протеинурии на 0,5 г/сут» учитывает лишь при наличии его возникновения в течении предшествующих осмотру пациента 10 дней.

SELENA Flare Index (SFI)

Исследование SELENA впервые определяет индекс обострения SELENA (SELENA Flare Index – SFI), который позволяет выделять умеренную и тяжелую степени обострения СКВ. SFI учитывает динамику активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, изменение общей оценки состояния пациента врачом (physician's global-assessment visual-analogue scale – PGA), модификацию схем терапии и ряд клинических параметров. Выраженность обострения выставляется при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков.

SELENA предусматривает использование общей оценки состояния пациента врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), на которой обозначены градации от 0 до 3, где 0 означает неактивное заболевание, а 3 – заболевание с высокой активностью (*Приложение 1*).

В последнее время термин «определение активности по шкале SELENA-SLEDAI» включает в себя оценку активности SELENA-SLEDAI, общую оценку состояния пациента врачом по ВАШ (PGA) и индекс обострения SFI.

SFI-R (SFI-revised)

В 2009 г. по инициативе Lupus Foundation of America's International Flare Definition and Validation индекс обострения SELENA был пересмотрен с целью разграничения легкой и средней степени обострения СКВ. Также возникла необходимость в более точном определении тяжелой степени обострения, поскольку исходный его вариант не удовлетворял требованиям клинических исследований. В 2009 г. на Конгрессе Американской коллегии ревматологов (ACR) в Филадельфии M. Petri и соавт. представили пересмотренный индекс обострения SELENA, так называемый SFI-R (SFI-revised). SFI-R не связан ни индексами общей активности заболевания, включая SLEDAI, PGA, ни со специфическим индексом BILAG [16]. Это самостоятельный индекс, оценивающий изменение активности СКВ по 8 органам и системам: кожа и слизистые оболочки; костно-мышечная; сердечно-легочная система; система крови; конституциональные; почки; нервная система; желудочно-кишечный тракт. Для каждой системы органов, вовлеченной в процесс заболевания, оценивается степень обострения – обострение отсутствует, легкое, умеренное или тяжелое. В представленной в *Приложении 2* таблице необходимо отметить «клиническое проявление», соответствующее данному обострению в исследуемой системе по принципу «впервые появившийся признак», «ухудшение» или «рецидив». Также необходимо отметить «любое из терапевтических мероприятий», которое проведено в связи с данным клиническим проявлением. На основании сочетания «клинического проявления» и «любого из терапевтических мероприятий» выставляются степени обострения СКВ. Если «любое из терапевтических мероприятий» соответствует более тяжелой степени обострения, чем «клиническое проявление», то степень обострения выставляется на основании «любого из терапевтических мероприятий». ***Итоговое обострение, учитывающее несколько органов и систем, выставляется по присутствию наиболее выраженной степени обострения.***

BILAG

В 1984 г. в Великобритании после ряда неформальных обсуждений была создана группа BILAG (**B**ritish **I**sles **L**upus **A**ssessment **G**roup), в которую вошли ведущие специалисты-ревматологи страны: Paul Bacon (Университет Бирмингема), John Coppock (Университет Эдинбурга), David Isenberg (Университетский колледж, Лондон), Peter Maddison (Национальный Королевский госпиталь ревматических заболеваний, Баз), Michael Snaith (Университетский колледж, Лондон), Deborah Symmons (Университет Бирмингема) и Asad Zoma (Университет Глазго).

Они считали, что для лучшего понимания течения и исходов СКВ необходимо оценивать активность заболевания (т. е. клинические проявления СКВ с обратимым потенциалом) и повреждения (необратимые изменения, вызываемые самим заболеванием или последствием терапии), а также иметь возможность получить информацию о собственной оценке пациентом своего заболевания. Такая концепция не укладывалась в понятие разработки индекса общей активности заболевания, поэтому целью стала разработка индекса активности СКВ, который «дал бы точную, надежную и проверенную оценку в широком диапазоне органов или систем» [1].

В 1988 г. опубликована его первая версия [17], в которой практически сразу был выявлен целый ряд недостатков. В 1993 г. E. Hay и соавт. [18] опубликовали широко известную версию индекса, так называемый Классический индекс BILAG. Он содержит 86 признаков СКВ и оценивает изменения по 8 органам и системам: общие; кожи и слизистых оболочек; нервной; костно-мышечной, сердечно-легочной систем, васкулита, почек и гематологические нарушения. Регистрируется динамика симптомов СКВ за последний месяц в сравнении с предыдущим. Этот индекс уже может улавливать переход тяжелых признаков СКВ в более легкие и наоборот, за исключением лабораторных

показателей и нескольких симптомов, которые регистрируются по принципу «Да» или «Нет». Активность заболевания делится на пять классов:

A – высоко активное заболевание, требующее назначения иммуносупрессивной терапии или преднизолона в дозе >20 мг/сут;

B – среднеактивное заболевание, требующее назначения низких доз преднизолона (<20 мг/сут), или антималярийных препаратов, или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

C – стабильно низкая активность заболевания;

D – нет активности заболевания в настоящее время, но система была ранее вовлечена в процесс;

E – нет активности заболевания в настоящее время, орган не вовлечен и ранее в процесс не вовлекался.

За 20 лет, прошедшие после появления классического варианта индекса BILAG, существенно изменилось понимание целого ряда проявлений СКВ. В частности, было показано, что поражение глаз и желудочно-кишечного тракта при СКВ встречается гораздо чаще, чем считалось в прошлом, и отрицательно влияет на прогноз заболевания. Установлено, что миелопатия может быть обусловлена не только воспалительными изменениями, но и нарушениями микроциркуляции в результате тромбоза сосудов. Такие признаки, как асептический некроз, склеродактилия, телеангиэктазия и сухожильные контрактуры, в настоящее время рассматриваются как необратимые нарушения, которые не позволяют судить об активности заболевания [19–21]. Поэтому индекс был модифицирован. Его предварительная версия появилась в 2004 г. и получила название «Индекс BILAG-2004» [22].

Индекс BILAG-2004 содержит 102 признака СКВ и оценивает изменения по 9 органам и системам: конституциональные; кожи и слизистых оболочек; нейропсихические; скелетно-мышечные; сердца и дыхательной системы; желудочно-кишечные; офтальмологические; изменение почек и гематологические нарушения. К проверке нового индекса помимо английских специалистов были подключены 37 экспертов из группы SLICC (**S**ystem **L**upus **I**nternational **C**ollaborating **C**linics).

В 2008–2009 гг. Yee Chee-Seng и соавт. провели многоцентровую (8 центров) оценку индекса BILAG-2004 в реальной клинической практике на 444 пациентах. Результатом этой работы стало создание последней версии индекса BILAG-2004 (модификация Yee Chee-Seng и соавт. 2009 г.), который в настоящее время широко используется в научной и клинической практике ведущих мировых клиник [3, 23].

BILAG-2004 (модификация Yee Chee-Seng и соавт. 2009 г.) содержит 97 признаков СКВ и также оценивает изменения по 9 органам и системам: конституциональные; кожи и слизистых оболочек; нейропсихические; скелетно-мышечные; сердца и дыхательной системы; желудочно-кишечные; офтальмологические; изменения почек и гематологические нарушения.

Использование индекса BILAG без общего числового счета достаточно затрудняло проведение статистического анализа, особенно при сопоставлении результатов оценки по индексу BILAG со SLEDAI и SLAM [3]. Поэтому с 90-х годов XX в. применялась следующая кодировка, которая давала возможность провести сравнительный анализ значений индексов: A=9, B=3, C=1, D/E=0 баллов [24]. Эта кодировка не была валидирована, и поэтому в 2009 г. L. Cresswell и соавт. [25] провели исследование на 369 пациентах с СКВ, которые были оценены 1510 раз по индексу Классический BILAG. На основании этого наблюдения была присвоена следующая кодировка индексу Классический BILAG: A=12, B=5, C=1, D/E=0 баллов. В 2010 г. Yee Chee-Seng и соавт. [26], сравнив схему числового кодирования индексов Классический BILAG и BILAG-2004, пришли к выводу, что они различаются в градации B. Поэтому индексу BILAG-2004 была присвоена следующая кодировка: A=12, B=8, C=1, D/E=0 баллов.

Индекс активности BILAG-2004 (модификация Yee Chee-Seng и соавт. 2009 г.; см. *Приложение 3*).

Состоит из перечня признаков СКВ, разделенных по 9 системам; терминологического словаря (*Приложение 4*) и компьютерной программы, позволяющей мгновенно обрабатывать индекс.

Разработаны следующие правила заполнения индекса BILAG-2004.

- Отмечаются только симптомы, связанные с активностью СКВ, а не вызванные повреждением, инфекцией, тромбозом (в отсутствие воспалительного процесса) или другими состояниями.
- Оцениваются проявления СКВ, имеющие место в течение 4 нед до момента обследования по отношению к 4 предшествующим неделям.
- Термин «активность СКВ» относится к обратимым нарушениям, в то время как необратимые изменения рассматриваются как повреждение.
- Для определения повреждения следует оперировать индексом повреждения SLICC/ACR, который учитывает признаки, сохраняющиеся ⩾6 мес.
- В некоторых ситуациях при возникновении трудностей в дифференцировке имеющихся проявлений СКВ от других причин, когда отсутствуют специфические признаки, решение принимает врач, основываясь на своем опыте и балансе вероятностей.
- Офтальмологические проявления, как правило, должны оцениваться специалистом-офтальмологом и регистрироваться ретроспективно после получения ответа от офтальмолога.

Руководство для подсчета баллов: каждый из 97 признаков, входящих в индекс, должен быть отмечен, как: 4 – «вновь возникший», 3 – «ухудшение», 2 – «без изменений», 1 – «улучшение», 0 – «отсутствует» или ND – «не проводилось».

«Вновь возникший» (4) отмечается в том случае, если:

– это новый симптом, возникший в течение последних 4 нед (по сравнению с предшествующими 4 нед), который не улучшается и включает в себя как совсем новые симптомы СКВ, так и рецидив старых проявлений;

– новый симптом, возникший в последние 4 нед, удовлетворяющий критериям улучшения (см. далее), классифицируется как улучшение, а не новое проявление СКВ.

«Ухудшение» (3) отмечается в том случае, если проявления ухудшились в последние 4 нед по сравнению с предшествующими 4 нед.

«Без изменений» (2) отмечается в том случае, если:

– проявления присутствовали в течение последних 4 нед и остались без значительного улучшения или ухудшения по сравнению с предшествующими 4 нед;

– проявления улучшились за последние 4 нед по сравнению с предшествующими 4 нед, но не отвечают критериям улучшения.

«Улучшение» (1) отмечается в том случае, если:

– степень улучшения достаточно велика для рассмотрения сокращения терапии и не оправдывает эскалацию терапии (А);
– улучшение должно присутствовать в настоящее время и в течение по крайней мере двух из последних 4 нед или проявления полностью разрешились и отсутствуют в течение последней недели наблюдения (Б).

«Отсутствует» (0) – отмечается в случае отсутствия признака.

«Не проводилось» (ND) относится к лабораторным исследованиям.

Если тест не проводился, важно указать это (в частности, лабораторные исследования), поскольку даже отсутствие данных учитывается при подсчете результата.

Восемь признаков поражения почек (78–79, 81–87) и пять признаков гематологических нарушений (90–94) необходимо отметить, если они не связаны с активностью, а служат проявлением другого заболевания.

Изменение категории тяжести. Есть несколько пунктов в индексе, предусматривающих выделение легкой и тяжелой степени соответствующего признака. При этом:

1. Если признак, имевший легкую степень тяжести, в течение последних 4 нед ухудшился до тяжелой, то в пункте, соответствующем категории тяжелой степени, отмечается: «вновь возникший» (4), а в пункте, соответствующем категории легкой степени, отмечается: «ухудшение» (3).

2. Если признак, имевший тяжелую степень, в течение последних 4 нед улучшился до легкой, то в пункте, соответствующем категории тяжелой степени, отмечается: «нет» (0), если критерии для тяжелой степени тяжести отсутствовали в течение последних 4 нед, или «улучшение» (1), если критерии тяжелой степени еще наблюдались в какой-то момент в течение последних 4 нед, и признак, имевший легкую степень тяжести, отмечается как «улучшение» (1), если он улучшился в течение последних 4 нед; как «без изменений», если он остается стабильным на протяжении 4 нед наблюдения.

Активность заболевания делится на 5 классов – от А до Е (см. таблицу).

По представленной градации оценивается каждая из 9 систем и по сумме баллов определяется общая активность заболевания.

Поскольку вычисление индекса BILAG является достаточно трудоемкой задачей, Nick Viner практически сразу создал его компьютерную версию. В дальнейшем, в 1996 г., результатом сотрудничества между группой BILAG и IT-компанией ADS-Limathon стало создание специально разработанной компьютерной программы для оценки пациентов с СКВ, так называемой British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS). В настоящее время она представляет собой расширенную базу данных, содержащую калькуляторы для вычисления различных индексов активности (SLAM, ECLAM, SLEDAI, BILAG) и повреждения СКВ (SLICC), а также для оценки качества жизни пациентов с СКВ по опросникам SF-36 и LupusQol. Она доступна как на CD-носителях, так и в онлайн режиме (i-BLIPS; Silver-BLIPS). Эту базу используют многие университеты Великобритании, США, Европы, занимающиеся изучением СКВ. Ее можно приобрести, обратившись к Гордону Гамильтону (Gordon.Hamilton@limathon.com). Возможна также ручная обработка индекса BILAG [3, 10, 25, 26].

SRI

Большое разнообразие представленных выше индексов, а также их модификаций говорит прежде всего о том, что до настоящего времени еще не создан совершенный метод оценки столь непредсказуемого и сложного в понимании заболевания, как СКВ. Существующие индексы оказались недостаточно чувствительными для выявления эффекта генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). На первых этапах клинических исследований (II фаза) не было выявлено различия между группами, получающими плацебо и белимумаб, при использовании индекса SELENA-SLEDAI и SFI [29]. Но при индивидуальной оценке были выделены серологически активные пациенты, которые хорошо ответили на терапию белимумабом. Поэтому в 2009 г. поднимается вопрос о создании **S**ystemic Lupus Erythematosus **R**esponder **I**ndex (SRI), который должен одновременно выявлять улучшение и ухудшение в различных органах и системах. R. Furie и соавт. [30] разработали такой индекс и валидировали его на 449 пациентах в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании трех доз белимумаба (1, 4, 10 мг/кг) и плацебо. Пациент считается ответившим на терапию, если у него в динамике соблюдаются следующие три принципа:

1. Уменьшился счет SELENA-SLEDAI на ⩾4 балла от исходного уровня.
2. Отсутствует новое повреждение органа, соответствующее классу А по BILAG, или отсутствует появление новых двух и более признаков повреждения органа класса В по BILAG по сравнению с исходным уровнем.

Классы активности заболевания по индексу BILAG-2004

Класс	Определение
A	Заболевание с высокой степенью активности, требующее назначения одного из следующих видов терапии: 1) высоких доз глюкокортикоидов (ГК) внутрь (эквивалентной >20 мг преднизолона в день) 2) пульс-терапии ГК внутривенно (эквивалентной ⩾500 мг метилпреднизолона) 3) иммуномодуляторов, включая биологическую терапию, внутривенное введение иммуноглобулина и плазмаферез 4) высоких доз антикоагулянтов в сочетании с высокими дозами ГК и иммуномодуляторов
B	Заболевание средней степени активности, требующее назначения одного из следующих видов терапии: 1) низких доз ГК внутрь (эквивалентных <20 мг преднизолона в день) 2) внутримышечного или внутрисуставного введения ГК в дозе, эквивалентной <500 мг метилпреднизолона в день 3) наружного применения ГК 4) наружного применения иммуномодуляторов 5) антималярийных препаратов, или талидомида, или прастерона, или ацитретина 6) симптоматической терапии (НПВП для лечения артрита)
C	Заболевание с легкой степенью активности
D	Нет настоящей активности заболевания, но система была ранее вовлечена в процесс
E	Система никогда не была повреждена

3. Отсутствует ухудшение по шкале общей оценки состояния пациента врачом (допустимо увеличение не более чем на 0,3 пункта от исходного уровня).

Индексы активности СКВ играют важную роль не только в оценке реального клинического статуса пациента, определении прогноза и выборе терапии, но и в оценке эффективности новых методов лечения этого заболевания. Впервые за последние 50 лет в фармакотерапию СКВ активно внедряется новый класс лекарственных препаратов: ГИБП (ритуксимаб, окрелизумаб, белимумаб), антитела к интерферону (эпратузумаб, атасицепт, тоцилизумаб), антитела к Toll-like-рецепторам, антитела к CD40 и др. [31–34]. Применение ГИБП открывает принципиально новые подходы к лечению этого заболевания, вселяет надежду на существенное улучшение прогноза и качества жизни. В связи с этим трудно переоценить значимость применения современных индексов активности в оценке эффективности новых лекарственных средств в терапии СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isenberg D. BILAG, SLEDAI, SIS, ECLAM, WAM, SLAM... Thank you MAM. Lupus 2007;16:849–51.
2. Liang M.H., Socher S.A., Roberts W.N. et al. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. Arthr Rheum 1988;31:817–25.
3. Yee Chee-Seng. Development and validation of the BILAG-2004 Index for the assessment of disease activity in SLE. Rheumatology Research Group Division of Infection and Immunology, School of Medicine, The University of Birmingham. A thesis submitted to The University of Birmingham for the degree of doctor of philosophy. 2008; February.
4. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthr Rheum 1992;35:630–40.
5. Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G. et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1989;32:1107–18.
6. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Clin Exp Rheumatol 1992;10:541–7.
7. Petri M., Hellmann D., Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. J Rheumatol 1992;19:53–9.
8. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med 1993;86:447–58.
9. Guidance for Industry, Systemic Lupus Erythematosus – Developing Medical Products for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Devices and Radiological Health (CDRH). 2010; June.
10. Mosca M., Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2006;24:100–4.
11. Freire E.A.M., Souto L.M., Ciconelli R.M. Assessment measures in systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol 2011;51:70–80.
12. Guzman J., Cardiel M.H., Arce-Salinas A. et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol 1992;19:1551–8.
13. Khanna S., Pal H., Pandey R.M., Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2004;43:1536–40.
14. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002;29:288–91.
15. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005;353:2550–8.
16. Petri M., Buyon J., Kalunian K. et al. Revision of the SELENA Flare Index. Arthr Rheum 2009;60, Abstract Suppl The 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. Philadelphia, October 16–21, 2009.
17. Symmons D.P., Coppock J.S., Bacon P.A. et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Q J Med 1988;69:927–37.
18. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med 1993;86:447–58.
19. Sivaraj R.R., Durrani O.M., Denniston A.K. et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1757–62.
20. Lee C.K., Ahn M.S., Lee E.Y. et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). Ann Rheum Dis 2002;61:547–50.
21. Hallegua D.S., Wallace D.J. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2000;12:379–85.
22. Isenberg D., Rahman A., Allen E. et al. BILAG-2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2005;44:902–6.
23. Yee Chee-Seng, Farewell V., Isenberg D. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. Rheumatology 2009;48:691–5.
24. Stoll T., Stucki G., Malik J. et al. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997;24:309–13.
25. Cresswell L., Yee Chee-Seng, Farewell V. Numerical scoring for the Classic BILAG index. Rheumatology 2009;48:1548–52.
26. Yee Chee-Seng, Cresswell L., Farewell V. Numerical scoring for the BILAG-2004 index. Rheumatology 2010;49:1665–9.
27. Isenberg D.A., Gordon C. From BILAG to BLIPS-disease activity assessment in lupus past, present and future. Lupus 2000;9:651–4.
28. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthr Rheum 2010;62:222–33.
29. Wallace D., Stohl W., Furie R. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2009;61:1168–78.
30. Furie R., Petri M., Wallace D. Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index. Arthr Rheum 2009;61:1143–51.
31. Dall'era M., Chakravarty E.F. Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies. Curr Rheumatol Rep 2011;4:308–16.
32. Tullus K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol 2012;27:727–32.
33. Gunnarsson I., van Vollenhoven R.F. Biologicals for the treatment of systemic lupus erythematosus? Ann Med 2012;44:225–32.
34. Fanouriakis A., Boumpas D.T., Bertsias G.K. Balancing efficacy and toxicity of novel therapies in systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Pharmacol 2011;4:437–51.

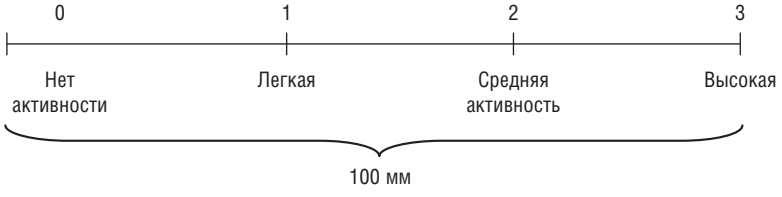
Приложение 1

Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

(Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течение 10 предшествовавших осмотру дней)

Балл	Проявление	Определение
8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум два из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат, или геморрагии в сосудистой оболочке, или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях
8	Расстройства со стороны черепных нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепных нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии либо ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более двух пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ либо биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключить мочекаменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве >0,5 г/сут
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания воспалительного характера на коже
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардиальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение CH50, C3 или C4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38 ˚С. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	$<100 \cdot 10^9$/л
1	Лейкопения	$<3 \cdot 10^9$/л. Исключить лекарственные причины
	Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)	

Общая оценка состояния пациента врачом
(отметить соответственно состоянию Вашего пациента)



Индекс обострения СКВ (SELENA flare index – SFI)

☐ Умеренное обострение	☐ Тяжелое обострение
☐ Повышение счета по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более	☐ Повышение счета по шкале SELENA SLEDAI на 12 баллов и более
☐ Новое появление или отрицательная динамика со стороны кожи: дискоидные поражения, фотосенсибилизация, глубокая кожная волчанка, буллезная эритема, язвенное поражение слизистой оболочки полости рта и носа, плеврит, перикардит, артрит, лихорадка	☐ Новое появление /отрицательная динамика со стороны ЦНС, васкулита, нефрита, миозита, тромбоцитопения 60 • 10^9/л, гемолитическая анемия (Hb 70 г/л) Требующее удвоения дозы преднизолона Преднизолон 0,5 мг/кг в день Госпитализация
или	*или*
☐ Увеличение дозы преднизолона, но менее чем на 30 мг/сут	☐ Увеличение дозы преднизолона на 30 мг/сут и более
или	*или*
☐ Добавление НПВП или гидроксихлорохина из-за активности СКВ	☐ Назначение циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата или микофенолата из-за активности СКВ Назначение биологических препаратов из-за активности СКВ Госпитализация в связи с обострением
или	*или*
☐ Ухудшение состояния на 1 балл по общей оценке состояния пациента врачом	☐ Ухудшение состояния на 2,5 балла по общей оценке состояния пациента врачом

Приложение 2

Оценка обострения СКВ по системам и органам SFI-R

ВП – впервые появившийся признак

УХ – ухудшение признака

РЦ – рецидив признака

1. Кожа и слизистые оболочки

Нет	☐ **Легкая**	☐ **Умеренная**	☐ **Тяжелая**
	Клинические признаки Эритематозные высыпания (ВП/УХ/РЦ) Язвы во рту и в носу (ВП/УХ/РЦ) Дискоидные высыпания на ограниченной части тела (например, в области ушей) (ВП/УХ/РЦ) Легкий фотодерматоз или высыпания на коже скуловой области (ВП) Легкая алопеция (ВП) Буллезные высыпания (ВП)	***Клинические признаки*** Выраженные язвы слизистой оболочки рта и носа (ВП, УХ) Ограниченная дискоидная красная волчанка (ВП, УХ) Умеренная фоточувствительность или высыпания на коже скуловой области (ВП, УХ) Алопеция (ВП, УХ) Малые кожные язвы, очень ограниченные околоногтевые инфаркты (ВП, УХ) Легкая или умеренная крапивница (ВП, УХ) Умеренные буллезные высыпания (ВП, УХ) Легкий или умеренный панникулит (ВП, УХ)	***Клинические признаки*** Выраженный васкулит, панникулит (ВП, УХ) Буллезные высыпания Большие кожные язвы, их десквамация, некроз, гангрена, ангионевротический отек (ВП, УХ)
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Нет лечения или анальгетики Локальная терапия Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина или любого антималярийного препарата – преднизолона ⩽7,5 мг/сут	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут в течение более 3 дней Внутримышечное введение ГК Назначение или увеличение дозы: – иммуносупрессивных препаратов (кроме циклофосфана) – двух антималярийных препаратов – талидомида – дапсона – ретиноидов	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона 0,5 мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) – циклофосфана – ритуксимаба или других биологических препаратов Госпитализация

2. Костно-мышечная система

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические проявления Артралгии или легкая степень артрита одного или двух суставов (ВП/УХ/РЦ)	***Клинические проявления*** Полиартрит (трех суставов и более) (ВП, УХ)	***Клинические проявления*** Полиартрит (трех суставов и более) с выраженным отеком, уменьшением объема движений (ВП, УХ)
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Отсутствует лечение или обезболивающая терапия Назначение/увеличение дозы: – гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата – преднизолона ⩽7,5 мг/сут – НПВП – дегидроэпиандростерона	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона до >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут на протяжении более 3 дней – ГК внутримышечно – метотрексата ⩽15 мг/нед – иммуносупрессантов (кроме циклофосфана) Внутрисуставное введение ГК	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона 0,5 мг/кг/сут (включая внутривенное введение метилпреднизолона) – метотрексата >15 мг/нед – ритуксимаба или другого биологического препарата Госпитализация в связи с высокой активностью

3. Сердечно-легочная система

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические проявления Слабовыраженный плеврит или перикардит (достаточно симптоматики) (ВП, УХ)	***Клинические проявления*** Умеренно выраженный плеврит, перикардит, плевральный выпот, подтвержденный физикальным обследованием, данными рентгенографии или ультразвукового исследования (ВП, УХ)	***Клинические проявления*** Плевральный или перикардиальный выпот, требующий пункции или создания перикардиального окна, тампонада (ВП, УХ) Легочное кровотечение, сжимающее легкое (ВП, УХ) Миокардит, коронарный артериит (ВП, УХ)
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Отсутствует лечение или обезболивающая терапия Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата – преднизолона ⩽7,5 мг/сут – НПВП	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут на протяжении более 3 дней – ГК внутримышечно – иммунодепрессантов (кроме циклофосфана) – метилпреднизолона внутривенно, хотя бы одна доза	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы преднизолона ⩾0,5 мг/кг/сут (включая внутривенное введение метилпреднизолона) – циклофосфамида – ритуксимаба или другого биологического препарата Госпитализация в связи с высокой активностью

4. Система крови

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические проявления Лейкопения <3,0 • 10^9/л Тромбоцитопения от 50 до 100 • 10^9/л Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом >30 (ВП, УХ, РЦ)	***Клинические проявления*** Лейкопения <1,5, но ⩾1,0 • 10^9/л Тромбоцитопения от 30 до 50 • 10^9/л Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом ⩽30, но >25 (ВП, УХ, РЦ)	***Клинические проявления*** Лейкопения <1,0 • 10^9/л Тромбоцитопения <30 • 10^9/л (или тромботическая микроангиопатия) Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом ⩽25 (ВП, УХ, РЦ)
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Отсутствует лечение или обезболивающая терапия Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина – преднизолона ⩽7,5 мг/сут – НПВП	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут на протяжении более 3 дней – ГК внутримышечно – иммунодепрессантов (кроме циклофосфана) – метилпреднизолона внутривенно, хотя бы одна доза	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона ⩾0,5 мг/кг/сут (включая внутривенное введение метилпреднизолона) – циклофосфамида – ритуксимаба или другого биологического препарата – иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез Спленэктомия Госпитализация в связи с высокой активностью

5. Конституциональные нарушения

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические проявления Лихорадка до 38,3 °С Увеличение лимфатических узлов вплоть до нескольких небольших узлов в шейной, подмышечной областях (<1 см) (ВП, УХ) Снижение массы тела <5%	***Клинические проявления*** Лихорадка >38,3 °С Увеличение лимфатических узлов за пределами области шеи (ВП, УХ) Снижение массы тела от 5 до 10%	***Клинические проявления*** Появление/усугубление >39,4 °С (ВП, УХ) Снижение массы тела Потеря >10% массы тела
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Отсутствует лечение или обезболивающая терапия Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата – преднизолона ⩽7,5 мг/сут – НПВП	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона до >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут на протяжении более 3 дней – ГК внутримышечно – иммуносупрессантов (кроме циклофосфана)	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона 0,5 мг/кг/сут (включая внутривенное введение метилпреднизолона) – циклофосфамида – ритуксимаба или другого биологического препарата Госпитализация в связи с высокой активностью

6. Почки

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические проявления Соотношение белок/креатинин мочи (БМ/КМ) >0,2, но <0,5 (ВП, УХ)	***Клинические проявления*** Соотношение БМ/КМ ⩾0,5 но <1,0 Увеличение количества эритроцитов в моче от <5 до >15 в поле зрения с повышением числа измененных эритроцитов (акантоцитов) >2 в поле зрения (ВП, УХ)	***Клинические проявления*** Соотношение БМ/КМ ⩾1,0 при исходном уровне <0,3 Увеличение вдвое соотношения БМ/КМ при исходном уровне >1,0 Соотношение БМ/КМ >5,0 Появление эритроцитарных цилиндров или смешанных эритроцитарных цилиндров Морфологические изменения (некроз, полумесяцы) при биопсии (ВП, УХ) Нефрит IV класса при биопсии (ВП, УХ) Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (ВП, УХ) Снижение СКФ на протяжении последних 3 мес. Если исходно креатинин <2, то повышение его >0,2 мг/дл Если исходно креатинин >2, то повышение его ⩾0,4
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина или любого антималярийного препарата – преднизолона ⩾7,5 мг/сут – ингибитора – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – блокада рецепторов ангиотензина (БРА) – спиронолактона, диеты с низким содержанием белка и натрия – статинов	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут в течение более 3 дней – ГК внутримышечно – иммуносупрессантов (кроме циклофосфана)	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона 0,5 мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) – микофенолата мофетила – азатиоприна для лечения тяжелого нефрита – циклофосфана – ритуксимаба или других биологических препаратов Госпитализация в связи с высокой активностью

7. Нервная система

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические признаки Минимальные или периодически возникающие неврологические признаки волчаночного синдрома согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR)	***Клинические признаки*** Постоянные неврологические признаки волчаночных проявлений поражения ЦНС согласно ACR (ВП, УХ, РЦ)	***Клинические признаки*** Острый делирий или спутанность сознания (синдром органического поражения ЦНС) Кома Эпилептический статус Паралич черепных нервов (включая зрительный нерв) Инсульт вследствие васкулита ЦНС Асептический менингит Множественный мононеврит Продольный миелит Хорея Мозжечковая атаксия Миозит с мышечной слабостью
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Нет лечения или анальгетики Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина – преднизолона ⩾7,5 мг/сут	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут в течение более 3 дней – ГК внутримышечно – иммуносупрессантов (кроме циклофосфана)	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона ⩾0,5 мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) – циклофосфана – ритуксимаба или других биологических препаратов – иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез Госпитализация в связи с высокой активностью

8. Желудочно-кишечный тракт

Нет	☐ Легкая	☐ Умеренная	☐ Тяжелая
	Клинические признаки Повышение лабораторных показателей функции печени (ЛПФП) более чем в 2 раза по отношению к норме, но менее чем в 4 раза (ВП, УХ)	***Клинические признаки*** Повышение ЛПФП в 4 раза и более по сравнению с нормой Панкреатит с повышением амилазы, не вызывающей необходимости внутривенного назначения препаратов Перитонит в отсутствие асцита (ВП, УХ)	***Клинические признаки*** Волчаночный перитонит с асцитом Энтерит, колит или энтеропатия с потерей белка Васкулит (брыжейки или другого органа ЖКТ) (ВП, УХ)
	и/или	*и/или*	*и/или*
	Любое из терапевтических мероприятий Отсутствует лечение или обезболивающая терапия Назначение или увеличение дозы: – гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата – преднизолона ⩽7,5 мг/сут	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона >7,5 мг/сут, но <0,5 мг/кг/сут в течение >3 дней – ГК внутримышечно – иммуносупрессантов (кроме циклофосфана)	***Любое из терапевтических мероприятий*** Назначение или увеличение дозы: – преднизолона ⩾0,5 мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) – циклофосфана – ритуксимаба или других биологических препаратов Госпитализация

Приложение 3

ИНДЕКС АКТИВНОСТИ СКВ BILAG-2004 (модифицированный Chee-Seng Yee et al., 2009)

(Регистрируются только симптомы СКВ за 4 нед по отношению к предшествующим 4 нед)

Правила регистрации:

1 Улучшение
2 Без изменений
3 Ухудшение
4 Вновь возникший
Да/Нет *(где указано)*
Значение *(где указано)*
☐ Обозначить, если признак **не относится к СКВ** (поставить 0, если отсутствует)

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ

1. Повышение температуры >37,5 °С (документировано) (...)
2. Потеря массы тела спонтанная >5% (...)
3. Лимфаденопатия/спленомегалия (...)
4. Анорексия (...)

КОЖА И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ

5. Кожная сыпь – тяжелой степени (...)
6. Кожная сыпь – легкой степени (...)
7. Ангионевротический отек – тяжелой степени (...)
8. Ангионевротический отек – легкой степени (...)
9. Язвы на слизистых оболочках – тяжелой степени (...)
10. Язвы на слизистых оболочках – легкой степени (...)
11. Панникулит или буллезный люпус – тяжелой степени (...)
12. Панникулит или буллезный люпус – легкой степени (...)
13. Выраженный кожный васкулит/тромбоз (...)
14. Инфаркты пальцев/узловой васкулит (...)
15. Алопеция – тяжелой степени (...)
16. Алопеция – легкой степени (...)
17. Капилляриты (...)
18. Оскольчатые геморрагии (...)

НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ

19. Асептический менингит (...)
20. Церебральный васкулит (...)
21. Демиелинизирующий синдром (...)
22. Миелопатия (...)
23. Острая спутанность сознания (...)
24. Психоз (...)
25. Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (...)
26. Мононейропатия (единичная/множественная) (...)
27. Нейропатия черепных нервов (...)
28. Плексопатия (...)
29. Полинейропатия (...)
30. Судорожные расстройства (...)
31. Эпилептический статус (...)
32. Цереброваскулярная болезнь (не васкулит) (...)
33. Когнитивные нарушения (...)
34. Двигательные нарушения (...)
35. Вегетативные нарушения (...)
36. Мозжечковая атаксия (...)
37. Головные боли тяжелые, некупирующиеся (...)
38. Головные боли из-за внутричерепной гипертензии (...)

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ

39. Миозит – тяжелой степени (...)
40. Миозит – легкой степени (...)
41. Артрит – тяжелой степени (...)
42. Артрит средней степени/ тендинит/теносиновит (...)
43. Артрит легкой степени/ артралгии/миалгии (...)

СЕРДЦЕ И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

44. Миокардит – легкой степени (...)
45. Мио/эндокардит + Сердечная недостаточность (...)
46. Аритмия (...)
47. Вновь возникшая дисфункция клапанов (...)
48. Плеврит/перикардит (...)
49. Тампонада сердца (...)
50. Плевральный выпот с одышкой (...)
51. Легочное кровотечение/васкулит (...)
52. Интерстициальный альвеолит/пневмонит (...)
53. Синдром сморщенного легкого (...)
54. Аортит (...)
55. Коронариит (васкулит) (...)

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ

56. Волчаночный перитонит (...)
57. Абдоминальный серозит или асцит (...)
58. Волчаночный энтерит/колит (...)
59. Синдром мальабсорбции (...)
60. Энтеропатия с потерей белка (...)
61. Псевдообструкция кишечника (...)
62. Волчаночный гепатит (...)
63. Острый волчаночный холецистит (...)
64. Острый волчаночный панкреатит (...)

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ

65. Воспаление тканей орбиты (...)
66. Кератит – тяжелой степени (...)
67. Кертит – легкой степени (...)
68. Передний увеит (...)
69. Задний увеит/васкулит сетчатки тяжелой степени (...)
70. Задний увеит/васкулит сетчатки легкой степени (...)
71. Эписклерит (...)
72. Склерит – тяжелой степени (...)
73. Склерит – легкой степени (...)
74. Окклюзия сосудов сетчатки/хориона (...)
75. Изолированные цитоидные тельца (...)
76. Неврит зрительного нерва (...)
77. Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (...)

ПОЧКИ

78. Систолическое АД (мм рт. ст.) *значение* (...) ☐
79. Диастолическое АД (мм рт. ст.) *значение* (...) ☐
80. Злокачественная гипертензия (да/нет) (...)
81. Протеинурия (+=0, +=1, ++=2, +++=3) (...) ☐
82. Альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль) (...) ☐
83. Белок/креатинин мочи (мг/ммоль) (...) ☐
84. Суточная протеинурия (г) *значение* (...) ☐
85. Нефротический синдром (да/нет) (...)
86. Креатинин крови (мкмоль/л) (...) ☐
87. СКФ (рассчитанная) (мл/мин) (...) ☐
88. Активный мочевой осадок (да/нет) (...)
89. Гистологическое подтверждение активного нефрита (в течение 3 мес) (да/нет) (...)

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ

90. Гемоглобин (г/дл) *значение* (...) ☐
91. Лейкоциты ($\cdot 10^9$) *значение* (...) ☐
92. Нейтрофилы($\cdot 10^9$) *значение* (...) ☐
93. Лимфоциты($\cdot 10^9$) *значение* (...) ☐
94. Тромбоциты ($\cdot 10^9$) *значение* (...) ☐
95. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (да/нет) (...)
96. Признаки активного гемолиза (да/нет) (...)
97. Изолированный положительный тест Кумбса (да/нет) (...)

Данные для расчета СКФ (скорости клубочковой фильтрации):

Масса тела (кг)		Мочевина сыворотки (ммоль/л)	
Африканская раса (да/нет)		Альбумин сыворотки (г/дл)	

Приложение 4

Терминологический словарь индекса активности СКВ BILAG-2004 (модифицированный Chee Seng Yee et al., 2009)

	КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ
1. Повышение температуры тела	Температура >37,5 °С, документированная
2. Потеря массы тела спонтанная >5%	Без применения диет и помимо желания пациента
3. Лимфаденопатия	Пальпируемые лимфатические узлы >1 см в диаметре
4. Анорексия	–
	КОЖА И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ
5. Кожная сыпь – тяжелой степени	>18% площади поверхности тела (ППТ). Любые волчаночные высыпания, исключая панникулит, буллезные и ангионевротические высыпания. ППТ определяется по правилу девяток (используется при оценке площади ожогов): • ладонь (не считая пальцев)=1% • каждая нога=18% • каждая рука=9% • передняя поверхность туловища=18% • задняя поверхность туловища=18% • голова=9% • область мужских гениталий=1%
6. Кожная сыпь – легкой степени	18% ППТ. Любые волчаночные высыпания, исключая панникулит, буллезные и ангионевротические высыпания. Скуловая сыпь считается значимой и может быть отмечена, если она постоянно присутствует в течение приблизительно 1 нед и зафиксирована врачом
7. Ангионевротический отек – тяжелой степени	Потенциально угрожающий жизни, например стридор. Ангионевротический отек как вариант крапивницы, которая поражает подкожную, подслизистую ткани и дерму
8. Ангионевротический отек – легкой степени	Не угрожающий жизни
9. Язвы слизистых оболочек – тяжелой степени	Распространенные и/или глубокие изъязвления, обусловливающие функциональную недостаточность (значительно ограничивающие пероральное питание). Должны быть зафиксированы врачом
10. Язвы слизистых оболочек – легкой степени	Локализованные и/или не вызывающие функциональную недостаточность изъязвления
11. Панникулит или буллезный люпус – тяжелой степени	Любое из перечисленных: • поражает > 9% ППТ • панникулит лица • панникулит, начинающий изъязвляться • панникулит, угрожающий целостности подкожных тканей (являющийся причиной поверхностного западения) на >9% ППТ Панникулит представлен в виде пальпируемого и болезненного подкожного уплотнения/узла
12. Панникулит или буллезный люпус – легкой степени	⩽9% ППТ, не соответствует критериям тяжелого панникулита
13. Выраженный кожный васкулит/тромбоз	Ведущий к обширной гангрене, или изъязвлению, или инфаркту кожи
14. Инфаркты пальцев/узловой васкулит	Локализованные единичные или множественные инфаркты на пальцах или болезненные(й) эритематозные(й) узлы(ел)
15. Алопеция – тяжелой степени	Клинически выявляемая диффузная или очаговая потеря волос с воспалением, покраснением кожи головы
16. Алопеция – легкой степени	Диффузная или очаговая потеря волос без воспаления кожи головы (выявляемая клинически или анамнестически)
17. Капилляриты	Воспалительная реакция кожи в области кончиков пальцев кистей и стоп, ладоней, подошв, ушных раковин (может быть с изъязвлениями), может быть также в ответ на холодовое воздействие
18. Оскольчатые геморрагии	Инфаркты ногтевого ложа или кожи другой локализации
	НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ
19. Асептический менингит	Критерии (должны присутствовать все): • острое/подострое начало • головная боль • лихорадка • измененная (повышение уровня белка и/или преобладание лимфоцитов), но стерильная спинномозговая жидкость (СМЖ) Характерно присутствие фотофобии, ригидности мышц затылка, признаков раздражения мозговых оболочек, но они не должны служить основанием диагноза. Необходимо исключить менингеальную инфекцию и внутричерепные гематомы
20. Церебральный васкулит	Должен сопровождаться признаками васкулита других органов. Необходимо подтверждение инструментальными методами визуализации (ИМВ) и/или биопсией
21. Демиелинизирующий синдром	Очаговые поражения белого вещества мозга, сопровождающиеся неврологическим расстройством и не отмеченные в других разделах. В идеале должен иметь место хотя бы один документированный ранее случай. Исключить рассеянный склероз
22. Миелопатия	Острое начало и быстрое развитие парапареза и тетрапареза и/или сенсорных нарушений. Исключить внутри- и внемозговое образование, сдавливающее спинной мозг
23. Острая спутанность сознания	Острое нарушение сознания или состояние возбуждения с нарушением способности к концентрации, удержанию и переключению внимания. Включает различные состояния повышенного и пониженного возбуждения от делирия до комы
24. Психоз	Бред или галлюцинации. Возникает вне связи с делирием. Исключить лекарственные, токсические причины, первичное психическое расстройство
25. Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия	Критерии: • прогрессирующая полирадикулонейропатия • потеря рефлексов • симметричность поражения • повышение уровня белка в СМЖ без плейоцитоза Подтверждается электрофизиологическим исследованием
26. Мононейропатия (единичная/ множественная)	Требуется подтверждение электрофизиологическим исследованием
27. Нейропатия черепных нервов	За исключением нейропатии зрительного нерва, которая отмечается в других разделах
28. Плексопатия	Вовлечение плечевого или тазового сплетения, приводящее к неврологическим расстройствам, не соответствующим поражению отдельного корешка или нерва. Требуется подтверждение электрофизиологическим исследованием

Продолжение приложения 4

29. Полинейропатия	Симметричное дистальное чувствительное и/или двигательное расстройство. Требуется подтверждение электрофизиологическим исследованием
30. Судорожные расстройства	Независимое описание приступа надежным свидетелем
31. Эпилептический статус	Приступ или серия приступов ⩾30 мин без полного восстановления до исходного уровня
32. Цереброваскулярная болезнь (не являющаяся следствием васкулита)	Любое из перечисленного при подтверждении соответствующим способом визуализации: • синдром инсульта • транзиторная ишемическая атака • внутричерепное кровоизлияние Исключить гипогликемию, тромбоз церебрального синуса, внутричерепные аневризмы, опухоль, абсцесс мозга. Тромбоз церебрального синуса не является отражением активности СКВ
33. Когнитивные нарушения	Значительный дефицит любых когнитивных функций: • простое внимание (возможность регистрировать и/или сохранять информацию) • комплексное внимание • память (возможность регистрировать, отвечать и/или распознавать информацию в том числе обучение, вспоминание) • визуально-пространственная обработка (возможность анализа, синтеза и/или манипулирования визуально-пространственной информацией) • языковые функции (возможность понимать, повторять и/или продуцировать устный/письменный материал, в том числе беглую речь) • логическое мышление (способность к рассуждению и/или абстрактному мышлению) • скорость психомоторных реакций • исполнительные функции (в том числе планирование, организация, последовательность) В отсутствие нарушения сознания и уровня возбуждения. Когнитивный дефицит быть достаточно серьезным, чтобы препятствовать дневной активности. По возможности следует проводить нейрофизиологическое тестирование и привлекать к оценке незаинтересованных лиц, наблюдающих пациента в повседневной деятельности. Исключить злоупотребление психоактивными веществами
34. Двигательные нарушения	Исключить лекарственные причины
35. Вегетативные нарушения	Любое из следующих: • падение АД при вставании более чем на 30/15 мм рт. ст. • повышение числа сердечных сокращений при вставании ⩾30 уд/мин • потеря вариабельности сердечного ритма с дыханием (<15 уд/мин; отношение выдох/вдох <1,2; отношение Вальсальвы <1,4) • снижение потоотделения (ангидроз) Исключить сахарный диабет и лекарственные причины
36. Мозжечковая атаксия	Мозжечковая атаксия, не связанная с другим поражением ЦНС. Обычно подострое начало
37. Тяжелые, некупирующиеся головные боли, связанные с СКВ	Тяжелые головные боли, не реагирующие на наркотические анальгетики и длящиеся >3 сут. Исключить внутричерепное образование и инфекцию
38. Головные боли из-за внутричерепной гипертензии	Исключить тромбоз церебрального синуса
КОСТНО-МЫШЕЧНЫЕ	
39. Миозит – тяжелой степени	Значительное повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке со значительной проксимальной мышечной слабостью. Исключить эндокринные причины и лекарственно-индуцированную миопатию. Электромиография и биопсия мышцы используется для подтверждения диагноза, но не для определения степени активности
40. Миозит – легкой степени	Значительное повышение уровня мышечных ферментов в сыворотке с миалгией без значительной проксимальной мышечной слабости. Асимптоматическое повышение уровня мышечных ферментов не включается. Исключить эндокринные причины и лекарственно-индуцированную миопатию. Электромиография и биопсия мышцы используется для подтверждения диагноза, но не для определения степени активности
41. Артрит – тяжелой степени	Наблюдаемый активный синовит двух суставов и более с выраженным нарушением объема движения и с выраженным нарушением повседневной активности и сохраняющийся на протяжении нескольких дней за последние 4 нед
42. Артрит средней степени тяжести, или тендинит, или теносиновит	Тендинит/теносиновит или активный синовит одного сустава и более (наблюдаемый или по результатам анамнеза) с некоторым ограничением повседневной активности и сохраняющийся на протяжении нескольких дней за последние 4 нед
43. Артрит легкой степени, или артралгии, или миалгии	Боли воспалительного характера в суставах, мышцах (утреннее ухудшение в виде скованности, улучшающееся после нагрузки и/или не влияющее на повседневную активность), которые не удовлетворяют критериям артрита и миозита тяжелой и средней степени
СЕРДЦЕ И ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА	
44. Миокардит – легкой степени	Воспаление миокарда с повышением уровня специфических ферментов и/или ЭКГ-изменениями без признаков сердечной недостаточности, аритмии и клапанной дисфункции
45. Сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность в связи с миокардитом или неинфекционным эндокардитом. Сердечная недостаточность, связанная с миокардитом, определяется при снижении фракции выброса левого желудочка ⩽40% и/или отеке легких и периферических отеках. Сердечная недостаточность, связанная с острой недостаточностью клапанов (в связи с эндокардитом), может сопровождаться нормальной фракцией выброса левого желудочка. Диастолическая сердечная недостаточность не учитывается
46. Аритмия	Аритмия (за исключением синусовой тахикардии), связанная с миокардитом или неинфекционным эндокардитом. Требуется электрокардиографическое подтверждение (анамнестических данных о наличии сердцебиения недостаточно)
47. Вновь возникшая дисфункция клапанов	Вновь возникшая дисфункция клапанов из-за миокардита или неинфекционного эндокардита. Требуется подтверждение ИМВ

Продолжение приложения 4

48. Плеврит/перикардит	Подтвержденные анамнестически и/или выявленные при физикальном обследовании, которые требуют лечения. При отсутствии тампонады сердца или плеврального выпота с одышкой. Не учитывается, если Вы не уверены, есть ли плеврит/перикардит
49. Тампонада сердца	Требуется подтверждение ИМВ
50. Плевральный выпот с одышкой	Требуется подтверждение ИМВ
51. Легочное кровотечение/васкулит	Воспаление сосудов легкого с кровохарканьем, и/или одышкой, и/или легочной гипертензией. Требуется подтверждение ИМВ и/или проведение биопсии
52. Интерстициальный альвеолит/пневмонит	Требуются рентгенологические признаки инфильтрации альвеол в отсутствии инфекции или кровотечения. Снижение газообмена (K_{CO} до ⩽70% от нормы и снижение на >20%, если был ранее снижен). Сохраняющаяся активность должна быть подтверждена клинически и функциональными легочными тестами, и повторное обследование ИМВ требуется в случае клинического ухудшения или ухудшения показателей функциональных легочных тестов или при слабом ответе на терапию
53. Синдром сморщенного легкого	Острое снижение (>20%, если предыдущее измерение проводилось) объема легких (до ⩽70% от должного) при наличии нормального газообмена K_{CO} и/или дисфункциональное движение диафрагмы
54. Аортит	Воспаление аорты (с наличием или без признаков расслоения), подтвержденные ИМВ, сопровождающееся разницей в АД >10 мм рт. ст. на двух руках, и/или перемежающая хромота, и/или сосудистый шум. Повторное обследование ИМВ требуется в случае клинического ухудшения или в результате слабого ответа на терапию
55. Коронариит (васкулит)	Воспаление коронарных сосудов с рентгенологическим подтверждением сужения сосудов не по причинам атеросклероза, обструкции или аневризм
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ	
56. Волчаночный перитонит	Серозит, проявляющийся как острый живот с симптомами напряжения и раздражения брюшины
57. Серозит	Не проявляется как острый живот
58. Волчаночный энтерит или колит	Васкулит или воспаление тонкого или толстого кишечника, подтвержденные ИМВ и/или биопсией
59. Синдром мальабсорбции	Диарея с нарушением абсорбции D-ксилозы или повышенной экскрецией жира после исключения болезней кишечника (плохой ответ на безглютеновую диету) и васкулита кишечника
60. Энтеропатия с потерей белка	Диарея с гипоальбуминемией или повышенной экскрецией введенного внутривенно радиоактивного меченого альбумина после исключения синдрома мальабсорбции и васкулита кишечника
61. Псевдообструкция кишечника	Подострая кишечная непроходимость из-за снижения двигательной активности кишечника
62. Волчаночный гепатит	Повышение уровней трансаминаз. Отсутствие аутоантител, специфичных для аутоиммунного гепатита (таких как anti-smooth muscle, anti-liver cystoll), и/или наличие хронически активного гепатита при биопсии. Типично лобулярный гепатит без участков некроза. Исключить лекарственно-индуцированный и вирусный гепатит
63. Острый волчаночный холецистит	Исключить калькулезный холицистит и инфекцию
64. Острый волчаночный панкреатит	Обычно сопровождает полиорганное поражение
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ	
65. Воспаление тканей орбиты	Воспаление тканей орбиты с миозитом, и/или отеком мышц глазного яблока, и/или проптозом. Требуется подтверждение ИМВ
66. Кератит – тяжелой степени	Угрожает потерей зрения. Включает: лизис роговой оболочки или периферический язвенный кератит
67. Кератит – легкой степени	Не угрожает потерей зрения
68. Передний увеит	–
69. Задний увеит/ васкулит сетчатки – тяжелой степени	Угрожает потерей зрения, и/или васкулит сосудов сетчатки, не связанный с окклюзивным заболеванием сосудов
70. Задний увеит/ васкулит сетчатки – легкой степени	Не угрожает потерей зрения. Не связано с окклюзивным заболеванием сосудов
71. Эписклерит	–
72. Склерит – тяжелой степени	Некротизирующий передний склерит. Передний и/или задний склерит, требующий системного лечения ГК и иммуносупрессивной терапии и/или не отвечающий на НПВП
73. Склерит – легкой степени	Передний и/или задний склерит, требующий системного лечения ГК. Исключить некротизирующий передний склерит
74. Окклюзивное заболевание сосудов сетчатки/хориона	Включает: окклюзию артерий и/или вен сетчатки, отслоение сетчатки из-за васкулопатии
75. Изолированные цитоидные тельца	Изолированные «ватные» экссудаты
76. Неврит зрительного нерва	Исключить переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва
77. Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва	Потеря зрения с побледнением диска зрительного нерва из-за окклюзии задних цилиарных артерий
ПОЧКИ	
78. Систолическое АД	–
79. Диастолическое АД	–
80. Злокачественная гипертензия	Повышение АД ⩾170/110 мм рт. ст. в течение 1 мес с изменениями сетчатки градации 3 или 4 по Keith–Wagener–Barker (геморрагии типа «языков пламени», или «ватные» экссудаты, или отек соска зрительного нерва)
81. Протеинурия	–
82. Соотношение альбумина/креатинина мочи	Исследование свежесобранной мочи. 1 мг/мл = 113 мг/ммоль. Исключить другие причины (в особенности инфекционные), при которых присутствует протеинурия
83. Соотношение протеина/креатинина мочи	Исследование свежесобранной мочи. Пересчет: 1 мг/мл = 113 мг/ммоль. Исключить другие причины (в особенности инфекционные), при которых присутствует протеинурия

Окончание приложения 4

84. Суточная протеинурия	Исключить другие причины (в особенности инфекционные), при которых присутствует протеинурия
85. Нефротический синдром	Критерии: • выраженная протеинурия (⩾3,5 г/сут, или соотношение протеина/креатинина мочи ⩾350 мг/ммоль, или соотношение альбумина/креатинина мочи ⩾350 мг/ммоль) • гипоальбуминемия • отеки
86. Креатинин плазмы/сыворотки	–
87. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	СКФ рассчитывается по формуле: $170 \cdot [\text{креатинин сыворотки (мг/дл)}]^{-0,99} \cdot [\text{возраст}]^{-0,176} \cdot [\text{мочевина сыворотки (мг/дл)}]^{-0,17} \cdot [\text{альбумин сыворотки (мг/дл)}]^{-0,318} \cdot [0,762, \text{если женский пол}] \cdot [1,180, \text{если африканская раса}]$. Единицы – мл/мин на 1,73 м^2 Норма: мужчины – 130±40 женщины – 120±40 Пересчет: Креатинин сыворотки, мг/дл = (ммоль/л)/88,5 Мочевина сыворотки, мг/дл = (ммоль/л) • 2,8 Альбумин сыворотки, г/дл = (г/л)/10 Клиренс креатинина не рекомендуется использовать в вычислениях из-за недостаточной надежности. Исключить другие причины снижения СКФ (в особенности лекарственные)
88. Активный мочевой осадок	Пиурия (⩾5 клеток в поле зрения или ⩾10 клеток на 1 мм^3 (мл), или гематурия (5 клеток в поле зрения или ⩾10 клеток на 1 мм^3 (мл), или эритроцитарные цилиндры, или лейкоцитарные цилиндры. В отсутствие других причин (в основном инфекции, вагинального кровотечения, камней)
89. Гистологическое подтверждение активного нефрита в течение 3 мес	Классификация ВОЗ (1995) – одно из следующего: Класс III – (a) или (b) подтипы Класс IV – (a), (b) или (c) подтипы Класс V – (a), (b), (c) или (d) подтипы Васкулит или ISN/RPS классификация (2003) – одно из следующего: Класс III – (A) или (A/C) подтипы Класс IV – (A) или (A/C) подтипы Класс V Васкулит Гломерулярный склероз без воспаления не включается
	ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
90. Гемоглобин	Исключить алиментарные причины и/или желудочно-кишечное кровотечение
91. Лейкоциты	Исключить лекарственно-индуцированные причины
92. Нейтрофилы	Исключить лекарственно-индуцированные причины
93. Лимфоциты	–
94. Тромбоциты	Исключить тромбоцитопению, связанную с АФС, и/или лекарственно-индуцированные причины
95. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	–
96. Признаки активного гемолиза	Положительный тест Кумбса и/или признаки гемолиза (повышение билирубина, или ретикулоцитоз, или снижение гаптоглобина)
97. Изолированный положительный тест Кумбса	–

Дополнительные параметры, которые следует учитывать при подсчете СКФ:

- пол
- масса тела
- африканская раса
- мочевина сыворотки
- альбумин сыворотки

Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом?

Ю.В. Муравьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев **muravyu@mail.ru**

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev **muravyu@mail.ru**

Поступила 20.06.12

Метотрексат (МТ) – базисный противовоспалительный препарат (БПВП), широко применяемый в лечении ревматоидного артрита (РА) [1–4]. Ингибируя фермент дегидрофолатредуктазу, он вызывает недостаточность фолатов, уменьшая их внутриклеточные запасы [5, 6].

В среднем до 30% больных РА, лечившихся МТ в течение года, отменяли его, главным образом из-за неблагоприятных реакций (НР), часть которых, включая желудочно-кишечные нарушения, цитопении и алопецию, оказались весьма сходными с проявлениями фолатной недостаточности [7], что позволяет считать ее фактором риска развития НР в период лечения МТ[6, 8]. Теоретически это является обоснованием для обязательного назначения фолатов с целью уменьшения числа НР у больных РА, получающих МТ. Однако в разных странах долгое время не было консенсуса по этому вопросу. Так, в США с начала 90-х годов прошлого века становится стандартной практикой назначение фолиевой кислоты (ФК) всем больным, получающим МТ [9]. В то же время в рекомендациях Британского общества ревматологов, опубликованных в 2000 г., содержалась лишь информация о том, что регулярный прием ФК уменьшает токсичность МТ, однако не предусматривалось ее обязательное назначение [10]. В целом рекомендации по применению ФК в период лечения МТ больных РА заметно различались, без вразумительного объяснения причин [11, 12]. После их оценки с использованием метода Дельфи [13] было сделано заключение о том, что при использовании МТ больные должны регулярно получать ФК в дозе 5 мг/нед, выдерживая продолжительный интервал между приемом этих препаратов. Было установлено, что тщательно сбалансированная диета позволяет большинству больных избежать фолатной недостаточности [14].

Первые клинические исследования влияния ФК на частоту возникновения НР в период лечения МТ больных РА были проведены в начале 90-х годов прошлого века [6, 15]. В одном из них, плацебоконтролируемом двойном слепом, приняли участие 32 больных РА. Ежедневное применение ФК значительно уменьшило частоту НР и не повлияло на эффективность МТ. НР отмечались у 15 больных: 67% были из группы, получавшей плацебо (у 4 больных потребовалась отмена МТ), и 33% – из группы принимавших ФК (отмен МТ не было). Изначально низкий уровень фолатов в плазме крови и эритроцитах оказался прогностическим показателем возникновения НР в период лечения МТ. Авторы сделали вывод, что ежедневный прием 1 мг ФК при использовании низких доз МТ (в период лечения низкими дозами МТ – в среднем 7,5 мг/нед) полезен, поскольку, снижая частоту НР, он не влияет на эффективность препарата в течение первых 6 мес лечения [6]. В другом, рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом, исследовании оценивалось влияние двух разных еженедельных доз ФК (5 и 27,5 мг) на частоту НР и эффективность низких доз МТ у 79 больных РА. Оказалось, что ФК, независимо от применяемой дозы, не влияла на эффективность МТ, но значительно снижала частоту НР ($p<0,001$). При этом ФК назначалась независимо от дня приема МТ [15]. Имеется сообщение, что ФК даже в дозе 50 мг/нед не влияла на лечебный эффект МТ при РА [16].

В дальнейшем было установлено, что применение ФК снижает частоту отмен МТ из-за НР у больных РА, главным образом, в результате уменьшения числа случаев повышения активности ферментов печени [17].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что назначение ФК, независимо от ее дозы (низкой или высокой), на 79% уменьшало частоту возникновения НР со стороны слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8]. Поэтому рекомендовалось пероральное назначение ФК в дозе 5 мг один раз в неделю всем больным РА, получающим МТ, хотя преимущество применения препарата один раз в неделю или ежедневно не доказано. Большинство исследователей старались не назначать ФК больным РА в один день с приемом МТ. Некоторые авторы предлагают унифицировать назначение ФК: 5 мг один раз в неделю, на следующий день после приема МТ, а при возникновении НР увеличить разовую дозу ФК до 10 мг/нед [18].

В двух больших исследованиях, одно из которых было проведено в Северной Америке [19], а другое – в европейских странах [20], были получены интересные данные по влиянию ФК на эффект МТ.

В европейском исследовании лишь 11% больных РА получали ФК в период лечения МТ. Ее назначали, главным образом, после возникновения НР, в то время как 98% больных в американском исследовании получали ФК с самого начала, в соответствии с протоколом. 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) отмечалось соответственно у 65 и 52% ($p<0,05$). Кроме того, в американском исследовании у 24% пациентов МТ был отменен из-за недостаточной эффективности, по сравнению с 3% – в европейском. Эти данные позволили сделать предположение о том, что фолаты уменьшают не только число НР, связанных с применением МТ, но и лечебный эффект последнего [21]. При тщательном анализе проведенных исследований возникло сомнение в правильности такого предположения [22]. Основанием для сомнения послужили следующие соображения:

1. Влияние ФК на эффективность МТ изначально не планировалось изучать в этих исследованиях, различающихся по методологии (рандомизированное плацебоконтролируемое и рандомизированное не плацебоконтролируемое), проведенных на разных континентах (Европа, Африка, Северная Америка), с участием больных, имеющих разные демографические и клинические характеристики.
2. Отсутствие контрольной группы, получавшей плацебо, в многонациональном исследовании делает невозможным сравнение ответа на МТ в этой работе с ответом, наблюдавшимся в американском исследовании. Известно, что ответ в плацебоконтролируемых исследованиях ниже, а частота отмен выше, нежели в контролируемых исследованиях без плацебо (больные знают, что получают активный препарат).
3. Средняя продолжительность болезни в американском исследовании составила 6,5 года, в европейском – 3,8 года.
4. Больные в европейском исследовании получали большее количество НПВП.
5. К концу второго года улучшение отмечалось соответственно у 72 и 67%, хотя пропорция больных, которым была назначена ФК, не изменилась.

Еще в одном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании установлено, что ежедневный прием 5 мг ФК в течение годичного периода лечения МТ больных РА предупреждает возникновение язв ротовой полости, тошноты, рвоты, цитопений, очень мало влияя на лечебный эффект МТ [23].

В то же время в разделе «Взаимодействие» статьи «Метотрексат» Регистра лекарственных средств России было написано, что ФК и ее производные снижают его эффективность [24]. В инструкции по медицинскому применению препарата Метотрексат-ЭБЕВЕ [25], вкладываемом в каждую его упаковку, в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» можно прочесть: «Поливитаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут снизить эффективность терапии метотрексатом». Эта же фраза содержится в инструкции по медицинскому применению отечественного МТ, который производится ОАО «Валента Фармацевтика» [26]. Естественно, что, располагая такой информацией, мало кто из практикующих врачей назначал ФК больному, получающему МТ. Кроме того, в отечественных руководствах по ревматологии не было никаких указаний относительно назначения ФК в период применения МТ у больных РА [27, 28]. Хотя в книге «Секреты ревматологии», опубликованной еще в конце прошлого века, приводятся убедительные данные о том, что прием ФК в дозе 1 мг/сут существенно уменьшает частоту НР, связанных с применением МТ, без снижения его эффективности, большинство врачей предпочитали использовать ФК только после появления НР [29].

В таблице отражена эволюция представлений о влиянии ФК на частоту НР, связанных с приемом МТ.

У больных РА, длительно получающих МТ, была обнаружена взаимосвязь между желудочно-кишечными НР и повышением уровня гомоцистеина [32]. Клинически значимое повышение уровня ферментов печени у больных, получающих МТ, также связывают с гипергомоцистеинемией [33, 34]. Однако повышение уровня гомоцистеина у больных РА наблюдается и без лечения МТ [35], что, по-видимому, может быть обусловлено наблюдающимся в популяции дефицитом в пище ФК, а также витаминов B_6 и B_{12}; гипотиреозом; хронической почечной недостаточностью; наследственным дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, обусловленным мутацией генов, кодирующих их синтез: цистатион-В-синтетазы [36] и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы.

Наиболее распространенной является мутация гена *C677T* метилентетрагидрофолатредуктазы [37, 38], участвующей в регуляции реметилирования гомоцистеина из метионина, способствующая уменьшению конверсии

Влияние ФК на частоту НР, связанных с приемом МТ

Год	Источник	НР, снижение частоты которых отмечено	Доза ФК
1998	[8]	Изменения слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечные нарушения	5–10 мг один раз в неделю, утром перорально после применения МТ
1999	[30]	Лейкопении	1 мг/сут
1999	[29]	Язвы ротовой полости, тошнота	1 мг/сут (иногда до 3 мг/сут)
2000	[23]	Язвы ротовой полости, тошнота, рвота, цитопении	5 мг ежедневно
2001	[17]	Повышение активности ферментов печени	1 мг/сут, ежедневно утром; после увеличения дозы МТ до 15 мг/нед или 2 мг/сут ежедневно утром
2008	[31]	НР со стороны ЖКТ, печени, цитопении и гипергомоцистеинемия	5–10 мг/нед после приема МТ

5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, что препятствует реметилированию гомоцистеина и, как следствие, ведет к гипергомоцистеинемии. Полагают, что эта мутация может иметь значение только у людей с приобретенной фолатной недостаточностью [39].

Гомоцистеин – аминокислота, образующаяся при катаболизме метионина [40]. Гипергомоцистеинемия, т. е. повышение концентрации гомоцистеина более 15 мкмоль/л [41], встречается в популяции с частотой 5–10% [42] и классифицируется как слабая (15–30 мкмол/л), умеренная (30–100 мкмоль/л) и выраженная (>100 мкмоль/л). Оказалось, что гомоцистеин влияет на атерогенез и тромбогенез [40]. В дальнейшем была показана роль гипергомоцистеинемии в развитии связанных с атеросклерозом заболеваний сердечно-сосудистой системы [41, 43]. Работы последних лет подтвердили, что повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, поскольку не связано с гиперлипидемией, артериальной гипертензией, диабетом и курением [44–46]. Поэтому высокий уровень гомоцистеина, обнаруживаемый у большинства больных РА, по крайней мере частично может быть связан с ростом сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании [47, 48]. Он оказывает отрицательное влияние на эндотелий сосудов, окисление липидов и гемостаз [49]. В большинстве работ, посвященных изучению влияния лечения МТ на уровень гомоцистеина, установлено, что он существенно повышается в период применения препарата, однако в целом этот эффект был обратим при назначении ФК [50–52]. В специальном исследовании, проведенном у 11 больных РА, с определением уровня гомоцистеина через 1, 2, 4, 8, 12 и 48 ч после подкожного применения МТ в средней дозе 30 (25–40) мг/нед была сделана попытка определить дозовый режим применения ФК [53, 54]. Установлено, что предпочтительнее ежедневное назначение ФК (кроме дня приема МТ) или всей недельной дозы спустя 12 ч после его применения. Другие исследователи полагают, что 5 мг ФК следует назначать на следующее утро после применения МТ всем больным РА, что способствует значительному уменьшению числа НР, связанных с механизмом действия препарата, включая снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с гиперцистеинемией, без влияния на его лечебное действие [55].

Ряд сообщений наводит на мысль о том, что фолаты обладают канцерогенным эффектом. В специальном метаанализе рассмотрены случаи рака, описанные в шести ранее опубликованных больших проспективных исследованиях применения ФК у мужчин и женщин. В группах больных, получавших ФК, случаи рака наблюдались чаще, чем у тех, кто его не получал (относительный риск 1,21; 95% доверительный интервал 1,05–1,39) [56]. Поэтому при назначении ФК следует учитывать и эти данные.

Таким образом, согласно современным представлениям, для профилактики фолатной недостаточности ФК следует назначать через сутки после приема МТ в течение всего периода лечения, перорально один раз в неделю в дозе не менее 5 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007;66:34–45.
2. Tugwell P., Bennett K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. Ann Intern Med 1987;107:358–66.
3. Felson D., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two meta-analyses. Arthr Rheum 1990;33:1449–61.
4. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials. Arthr Rheum 1992;35:1117–25.
5. Cronstein B.N. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. Arthr Rheum 1996;39:1951–60.
6. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1990;33:9–18.
7. Alarcon G.S., Tracy I.C., Blackburn W.D. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. Arthr Rheum 1989;32:671–6.
8. Ortiz Z., Shea B., Suarez-Almazor M.E. et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 1998;25:36–43.
9. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthr Rheum 1996;39:723–31.
10. National Guidelines for the Monitoring of Second Line Drugs. London: British Society for Rheumatology, 2000.
11. Canhao H., Santos M.J., Costa L. et al. Portuguese recommendations for the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Acta Reumatol Port 2009;34:78–95.
12. Diaz-Borjon A. Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. Drugs Aging 2009;26:273–93.
13. Pavy S., Constantin A., Pham T. et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine 2006;73:388–95.
14. Endresen G.K., Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. Scand J Rheumatol 2001;30:129–34.
15. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1994;121:833–41.
16. Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H. et al. 5 mg or 50 mg/week of folic acid supplementation does not alter the efficacy of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients [abstract]. Arthr Rheum 1992;35(Suppl 5):18.
17. Van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2001;44:1515–24.
18. Whittle S.L., Hughes R.A. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford) 2004;43:267–71.
19. Strand V., Cohen C., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomidecompared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999;159:2542–50.
20. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39:655–65.

21. Schiff M.H. Leflunomide versus methotrexate: a comparison of the European and American experience. Scand J Rheumatol 1999;112(Suppl):31–5.
22. Strand V., Alto P., Morgan S.L. et al. Folic acid supplementation and methotrexate efficacy: comment on articles by Schiff, Emery et al, and others. Arthr Rheum 2000;43:2615–6.
23. Griffith S.M., Fisher J., Clarke S. et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? Rheumatology 2000;39:1102–9.
24. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: ООО «РЛС», 2004; 544 с.
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Метотрексат-ЭБЕВЕ (methotrexate-ebewe). Регистрационный номер: П № 015225/01, П № 015225/02, П № 015225/03.EBEWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG A-4866 Unterach, Austria.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Метотрексат(Methotrexate), регистрационный номер Р № 000970/01, ОАО «Валента Фармацевтика».
27. Ревматические болезни: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997; 520 с.
28. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ, 2005; 520 с.
29. Вест С.Дж. Секреты ревматологии: Пер с англ. М.–СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 1999; 768 с.
30. Cush J.J. Rheumatoid arthritis. Clin Simp 1999;51:2–40.
31. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 209 с.
32. Haagsma C.J., Blom H.J., van Riel P.L. et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999;58:79–84.
33. Andersen L.S., Hansen E.L., Knudsen J.B. et al. Prospectively measured red cell folate levels in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis: relation to withdrawal and side effects. J Rheumatol 1997;24:830–7.
34. Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J. et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41:658–65.
35. Rubenoff R., Dellapria P., Nadeau M.R. et al. Abnormal homocystein metabolism in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1997;40:718–22.
36. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998;338:1042–50.
37. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genet 1995;10:111–3.
38. Engbersen A.M.T., Franken D.G., Boers G.H.J. et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. Am J Hum Genet 1995;56:142–50.
39. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylentetrahyddrofolate reductase (MTHFR). Thromb Haemost 1997;78:523–6.
40. Butz L.W., Du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. J Biol Chem 1932;99:135–42.
41. Mudd S.H., Finkelstein J.D., Refsum H. et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1704–6.
42. Rubenoff R., Dellapria P., Nadeau M. R. et al. Abnormal homocystein metabolism in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1997;40:718–22.
43. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the the patogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111–28.
44. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortaliry in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230–7.
45. Shiroky J.B., Neville C., Esdaile J.M. et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis: results of a multicenter randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 1993;36:795–803.
46. Шершава В.С., Шершава Н.В. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам 15-го Всемирного Конгресса по кардиологии, состоявшегося 5–9 мая 2002 г. в г. Сиднее, Австралия). Кардиоваск тер профилакт 2003;2:111–7.
47. Graham I., Daly L., Refsum H. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1997;277:1775–81.
48. Mangioni A.A., Jackson S.H.D. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. Am J Med 2002;112:556–65.
49. Landewe R.B., van den Borne B.E., Beedveld F.C., Dijkmans B.A. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. Lancet 2000;355:1616–7.
50. Erb N., Kitas G.D. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2001;40:715–6.
51. Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324:1149–55.
52. Morgan S.L., Baggott J.E., Lee J.Y., Alarcon G.S. Folic acid supplementation prevent deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia duruing longterm, low dose methoterxate therapy for rheumatoid arthritis:implications for cardiovascular disease prevention. J Rheumatol 1998;25:441–6.
53. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low-dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. Scand J Rheumatol 2001;30:305–7.
54. Hoekstra M., Haagsma C.J., Doelman C.J.A., van de Laar M.A.F.J. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. Ann Rheum Dis 2005;64:141–3.
55. Whittle S.L., Hughes R.A. Folate supplementation and methotrexate treatment rheumatoid arthritis:a review. Rheumatology 2004;43:267–71.
56. Baggott J.E., Oster R.A., Tamura T. Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. Cancer Epidemiol 2012;36:78–81.

Первичный миелофиброз при ревматических заболеваниях

В.И. Васильев[1], В.Р. Городецкий[1], С.Х. Седышев[1], О.А. Логвиненко[1], Н.А. Пробатова[2], А.И. Павловская[2], М.С. Елисеев[1], А.В. Смирнов[1], Г.Р. Фадиенко[3]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва; [2]ФГБУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва; [3]Тюменская областная больница, Тюмень

Контакты: Владимир Иванович Васильев **oksanalog@hotmail.ru**

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev **oksanalog@hotmail.ru**

Поступила 09.07.12

Введение

Первичный миелофиброз (ПМФ; син.: сублейкемический миелоз, хронический идиопатический миелофиброз, ангиогенная миелоидная метаплазия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, миелоидная спленомегалия, алейкемический миелоз) является клональным нарушением мультипотентной гемопоэтической клетки-предшественницы и характеризуется костномозговым фиброзом, экстрамедуллярным гемопоэзом и спленомегалией. При ПМФ в костном мозге наблюдается пролиферация преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов. Эта форма лейкоза представляет собой опухоль системы крови, которая только в четверти случаев имеет злокачественное течение в отличие от хронического миелолейкоза [1–3]. Принадлежность заболевания к гемобластозам и характерное развитие миелофиброза в костном мозге доказаны с помощью исследования типов глюкозо-6-фосфатгидрогеназы в клетках крови и фибробластах костного мозга и кожи у мулаток, гетерозиготных по этому ферменту [4]. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ПМФ включен в раздел миелопролиферативных опухолей [2]. Хорошо установленным фактом является высокая частота развития различных лимфопролиферативных заболеваний при ревматических заболеваниях (РЗ), включая болезнь Шегрена (БШ) и ревматоидный артрит (РА) [5, 6], тогда как о возможности развития миелопролиферативных опухолей при этих заболеваниях имеются лишь единичные сообщения [7–10]. Возможно, это связано со сложностью дифференциальной диагностики нарушений, вызывающих миелофиброз. Различные злокачественные (острые лимфоцитарные, миелогенные, мегакариоцитарные и хронические миелогенные лейкемии, волосато-клеточная лейкемия, болезнь Ходжкина, ПМФ, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, системный мастоцитоз, лимфомы, множественная миелома, миелодисплазии, метастатическая карцинома) и незлокачественные заболевания (ВИЧ-инфекция, гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, системная красная волчанка – СКВ, туберкулез, дефицит витамина D и синдром серых тромбоцитов) могут приводить к развитию миелофиброза [3]. ПМФ часто протекает с урикемией и урикозурией, что нередко приводит к постановке диагноза подагры при поражении крупных суставов [11], а при развитии артрита мелких суставов кистей диагностируется серонегативный вариант РА. Увеличение селезенки и анемия у большинства больных с этим заболеванием при наличии поражения суставов рассматриваются как внесуставные проявления РА. В литературе мы встретили описание только трех случаев ПМФ у больных с ювенильным РА [9] и РА [8, 10], но не нашли сообщений о его развитии у больных с БШ. В настоящей работе мы хотели бы остановится на связанных с ПМФ клинико-лабораторных изменениях, которые ошибочно расценивались как проявления РА.

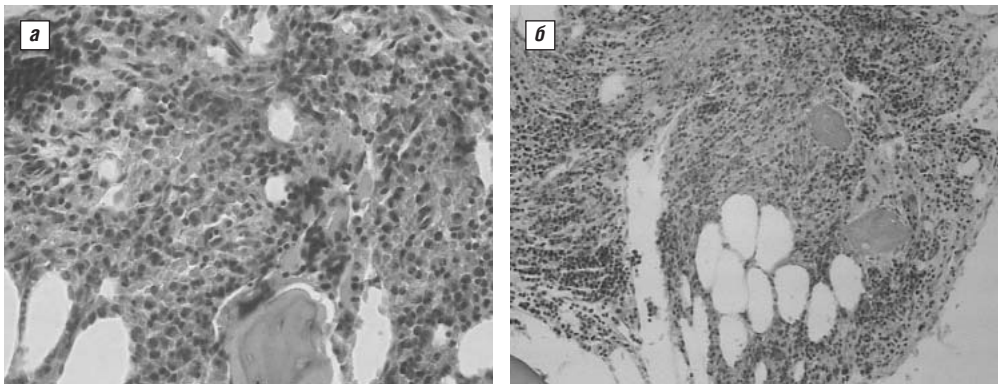
***Больная С.**, 53 лет, 28.06.2010 г. поступила в стационар ФГБУ «НИИР» РАМН с жалобами на сухость рта, рези в глазах, интенсивные боли практически во всех мелких и крупных суставах, припухлость мелких суставов кистей, лучезапястных суставов, отеки кистей и стоп и утреннюю скованность в течение 3–4 ч. В возрасте 31 года после родов у нее появились рези в глазах, отмечались отсутствие слез и сухость рта, которая прогрессивно нарастала с развитием пришеечного кариеса. В 37 лет развился артрит голеностопных и лучезапястных суставов, впервые обнаружено при ультразвуковом исследовании (УЗИ) увеличение селезенки. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с хорошим эффектом, в дальнейшем беспокоили только артралгии. В ноябре 2009 г., в возрасте 53 лет, после перенесенной пневмонии в связи с изменениями в анализах крови (анемия, тромбоцитоз) заподозрено гематологическое заболевание, и после обследования диагностирован сублейкемический миелоз в связи с увеличением селезенки до 27 см и типичными изменениями в трепанобиоптате. Начато лечение гидроксимочевиной. На фоне лечения у больной возникли интенсивные артралгии, развились артрит мелких суставов кистей, сгибательные контрактуры суставов кистей за счет экссудативно-пролиферативных нарушений. В крови выявлены анемия – гемоглобин (Hb) 83 г/л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 56,8 мг/л, и с диагнозом РА больная направлена в ФГБУ «НИИР» РАМН. При осмотре: выраженная гиперемия конъюнктивы век, светобоязнь. Рот сухой, свободной слюны в полости рта нет, частич-*

ная вторичная адентия. Околоушные железы атрофичны. Артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов. Сгибательные контрактуры суставов кистей. Болезненность при пальпации плечевых, коленных суставов и мелких суставов кистей. Край печени на 1 см ниже реберной дуги, селезенка выступает из-под реберной дуги на 5 см. Умеренная пастозность голеней. Данные обследования: Hb 83 г/л, э. 3,2·10^{12}/л, тр. 702·10^{9}/л, л. 3,5·10^{9}/л, п. 5%, с. 74%, лимф. 17%, м. 4%, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия. СОЭ 24 мм/ч, мочевая кислота 660 (норма 140–340) мкмоль/л, общий белок 71,0 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 926 (норма до 450) МЕ, СРБ 56,8 (норма до 5,0) мг/мл, ревматоидный фактор (РФ) <9,5 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 8,4 (норма до 17,0) Ед/мл COBAS, криопреципитины, перинуклеарные и цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела (рАНЦА, сАНЦА), антитела к Ro и La в пределах нормы, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1/640 гомогенного и крапчатого свечения (норма <1/160), незначительная гипергаммаглобулинемия до 16,5% (норма – 8–15,1%). Анализ мочи – без патологии. Исследование синовиальной жидкости: цитоз – 13 000, рагоциты 38%, гранулоциты 54%, РФ отр., СРБ 19,5 мг/мл. При поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы моноурата натрия. УЗИ выявило увеличение печени – 165×95 мм, расширение магистрального ствола воротной вены, расширение селезеночной вены, увеличение селезенки до 270×98 мм (норма 110×45 мм), сдавление левой почки увеличенной селезенкой при отсутствии изменений почек. УЗИ голеностопных суставов и стоп – признаки синовита голеностопных и предплюсневых суставов, больше слева. Рентгенография кистей и стоп – признаков эрозивного процесса не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей – выраженный синовит суставов запястий, лучелоктевых, пястно-фаланговых суставов. Тендинит сухожилий мышц, отводящих I пальцы. При сиалометрии слюна не получена. При сиалографии выявлены изменения, характерные для поздней стадии паренхиматозного паротита. Биопсия малых слюнных желез – лимфогистиоцитарная инфильтрация >300 клеток в поле зрения. Консультация офтальмолога: сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, нитчатый кератит слева, гиполакримия III степени. Трепанобиопсия – костный мозг гипоклеточный. В отдельных межбалочных пространствах костный мозг жировой, в других – элементы гемопоэза образуют очаговые скопления. Наблюдаются огрубление стромы, очажки коллагенового фиброза. Представлены элементы всех трех ростков кроветворения. Несколько сужен гранулоцитарный росток, мало зрелых форм. Преобладают эозинофильные гранулоциты. Мегакариоциты с явлениями дисплазии, формируют очаговые скопления (кластеры). Расширен эритроцитарный росток, который представлен преимущественно нормобластами. Наблюдаемые изменения соответствуют миелопролиферативному заболеванию, прежде всего первичному идиопатическому фиброзу (см. рисунок, а, б). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: методом флюоресцентной гибридизации in situ с ДНК-зондом D-BCR-ABL проанализировано 200 интерфазных ядер. Химерный ген BCR/ABL не выявлен. Исследование мутации гена JAK2 V617F дало положительный результат.

Диагноз: БШ хронического течения, стадия поздняя, с поражением слюнных желез (двусторонний паренхиматозный паротит, поздняя стадия, ксеростомия III степени) и глаз (сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, нитчатый кератит, гиполакримия III степени). Подагра, хроническое течение, хронический артрит мелких и крупных суставов (на фоне ПМФ). Больной начата терапия метипредом (4 мг), аллопуринолом (100 мг), внутрисуставным введением дипроспана на фоне приема гидроксимочевины по гематологической схеме. Повторное стационарное обследование 20.01.2011 г., через 6 мес, выявило уменьшение размеров селезенки при УЗИ до 206×89 мм, повышение уровня Hb до 104 г/л, снижение уровня тромбоцитов до 540·10^{9}, СОЭ до 6 мм/ч. Наблюдались нормализация уровня мочевой кислоты и СРБ – до 10 (норма 5,0) мг/мл, отсутствие припухлости суставов при сохранении артралгий.

***Больная В.**, 69 лет, 14.10.2011 г. поступила в ФГБУ «НИИР» РАМН с жалобами на полную обездвиженность из-за интенсивных болей и припухлости практически всех мелких и крупных суставов, утреннюю скованность в течение 5–6 ч, выраженную слабость, периодически возникающие боли в левом подреберье в ночное время. Из анамнеза известно, что боли в суставах беспокоят в течение 5 лет. В 66 лет с артритом голеностопных и первых плюснефаланговых суставов впервые обратилась к ревматологу. Диагностирована подагра (отмечался высокий уровень мочевой кислоты – 687 ммоль/л, при рентгенографии выявлены дефекты костной ткани I плюснефаланговых суставов). Лечение аллопуринолом. В 68 лет в связи с нарастанием болей в суставах, выраженной слабостью, значительной потерей массы тела (более 20 кг за 2 года) вновь консультирована ревматологом. Сохранялись высокий уровень мочевой кислоты (до 800 ммоль/л), повышение СОЭ, обнаружены РФ и антитела к цитруллинированному виментину. Госпитализирована в Тюменскую областную больницу. Диагностирован РА, серопозитивный по РФ, в сочетании с подагрой. В связи с анемией (80 г/л), спленомегалией (20,7×8,7 мм) от назначения базисных противовоспалительных препаратов решено было воздержаться. Начата терапия преднизолоном по 10 мг/сут. Больная неоднократно консультирована гематологами, проведена трепанобиопсия. Диагностирован вторичный миелопролиферативный синдром в рамках РА. На фоне приема преднизолона наблюдалось снижение показателей воспалительной активности, однако дважды возникали обморочные состояния с падением в связи с интенсивными болями в суставах и появлением болей в левом подреберье. Больная по согласованию с главным ревматологом Тюменской области госпитализирована для проведения дифференциальной диагностики и подбора терапии в стационар ФГБУ «НИИР» РАМН.*

При поступлении: состояние средней тяжести, правильного телосложения, резко пониженного питания (потеря массы тела 30 кг за 3 года), диффузная атрофия межкостных мышц кистей, мышц плечевого пояса и бедер, ревматоидные узелки по задней поверхности локтевых суставов. Деформация коленных и лучезапястных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений. Артрит отдельных межфаланговых суставов кистей. Болезненность при пальпации плечевых, локтевых и голеностопных суставов. Число болезненных суставов 16. Число припухших суставов 8. Оценка боли больной по визуальной ана-



Трепанобиоптат костного мозга с гистологической картиной первичного идиопатического миелофиброза. *а* – паратрабекулярное расположение кластера атипичных мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250; *б* – очаги стромального коллагенового склероза. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 150

логовой шкале 90 мм. DAS28 составлял 7,2 балла. Тоны сердца приглушены. Периодически выслушивались экстрасистолы, число сердечных сокращений 82 уд. в 1 мин, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Край печени пальпируется на 4 см ниже реберной дуги, печень безболезненна при пальпации. Живот мягкий. Пальпируется плотный край селезенки, умеренно болезненный в области пупка. Симптом Пастернацкого положителен слева. Данные обследования: Hb 74–79–106 г/л, л. 16,7–14,9–19,1·10⁹/л, э. 2,9–3,4–3,73·10¹²/л, п. 11–14–7%, с. 80–76–85%, лимф. 9–10–6%, м. 2–2%, анизоцитоз, выраженный пойкилоцитоз, гипохромия. Тр. 439–368–316·10⁹/л. СОЭ 100–70–12 мм/ч, мочевая кислота – 565–634–497 мкмоль/л, глюкоза 5,6–7,2–8,4 мкмоль/л, мочевина 11,2–11,4 ммоль/л, общий белок 66,0–63,5–69,2 г/л, гамма-глобулины 8,5–15,3%, гаммаглютамилтрансфераза 146–135–136 ед/л, ЛДГ 820 МЕ, сывороточное железо 3,7 ммоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 31,8 мкмоль/л, СРБ 47–16 мг/л, РФ 1550–1790–2560 МЕ/мл, АЦЦП >200, АНФ 1/160 гомогенного и крапчатого свечения, антитела к Ro и La, криопреципитины, антимитохондриальные антитела, фракции С3/С4 комплемента, А-ДНК, уровни IgG, IgA, IgM в пределах нормальных значений. Коагулограмма – тромбоцитоз, гиперкоагуляция по внутреннему пути протромбинообразования. Исследование синовиальной жидкости: изменения, характерные для РА, с повышением уровней СРБ и РФ. Кристаллы моноурата натрия при исследовании в поляризационном свете не обнаружены. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп – сужены щели суставов, эрозии костей. УЗИ коленных суставов – в полости суставов значительное количество избыточной жидкости. Синовиальная оболочка утолщена до 0,53 см, с ворсинами. Гиалиновый хрящ: на латеральных мыщелках – 0,13 см, на медиальных мыщелках – 0,1 см. Киста Бейкера: справа 7,1×2,5 см, слева 5,2×2,8 см. Заключение: синовит. УЗИ внутренних органов: диффузные изменения печени. Гепатоспленомегалия. Признаки диффузных изменений поджелудочной железы. Портальная гипертензия. Желчнокаменная болезнь. Признаки вторичных изменений почек. Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости – без патологии. Определяется диффузное снижение плотности позвонков (вероятно, в рамках остеопороза). КТ брюшной полости: печень обычной формы и расположения, размер 25×14×19 см. В полости желчного пузыря определяется рентгенопозитивный конкремент диаметром до 17 мм. Селезенка размером 14×7×20 см, структура и плотность не изменены. Расширение селезеночной вены до 18 мм. Паренхима левой почки истончена; почка ротирована кзади. Брюшной отдел аорты, висцеральные сосуды – с глыбчатым кальцинозом; не исключается субокклюзия чревного ствола. На проксимальных сканах в полости перикарда определяется наличие жидкости. Заключение: гепатоспленомегалия. Гидроперикард. КТ-признаки калькулезного холецистита, вторично сморщенной левой почки. МРТ-признаки дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника. Протрузия L_{IV}–L_V. Инверсия костного мозга. Гемангиомы Th_X, L_{II} (последняя с риском патологического перелома). Стоматологическое обследование признаков, характерных для синдрома Шегрена, не выявило.

Трепанобиопсия: широкие балки пластинчатой кости с признаками перестройки, в межбалочных полостях – механически деформированный костный мозг, почти лишенный жировой ткани, с увеличением числа мегакариоцитов, которые характеризуются атипией (клетки разного размера с разной степенью дольчатости ядер), образованием кластеров, нарушением топографии. Имеются признаки очагового коллагенового склероза. Заключение: найденные изменения соответствуют субстрату миелопролиферативной опухоли. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга: химерный ген BCR/ABL не выявлен. Цитогенетическое исследование клеток крови: обнаружен маркер клональной мутации JAK2V617F.

Диагноз: РА, серопозитивный по АЦЦП, развернутая клиническая стадия, эрозивный, рентгенологическая стадия II, активность III. Функциональный класс III с системными проявлениями (ревматоидные узелки, выпотной перикардит). ПМФ с гиперурикемией. Учитывая высокую активность РА и наличие миелопролиферативной опухоли (ПМФ), больной вводился ритуксимаб дважды по 1000 мг с интервалом в 2 нед, проводилось лечение аллопуринолом и НПВП. Наблюдалось значительное уменьшение экссудативных изменений и болей в суставах, продолжительность утренней скованности, больная стала самостоятельно активно передвигаться, повысился уровень Hb, нормализовалась СОЭ, снизился уровень СРБ. Учитывая характер клинико-лабораторных проявлений ПМФ, от специфической терапии миелопролиферативной опухоли пока решено воздержаться.

Обсуждение

ПМФ наряду с истинной полицетемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ), относится к числу хронических отрицательных по Ph (Филадельфийской хромосоме) миелопролиферативных заболеваний (хМПЗ) [12]. При проведении цитогенетических исследований у больных ПМФ чаще наблюдают делецию длинного плеча хромосомы 20(20q) и аномалии хромосомы 9 [13]. В 2005 г. у больных, страдающих хМПЗ, была обнаружена точечная мутация экзона 14 гена киназы JAK2, при которой в псевдокиназном домене JH2 белка JAK2 происходит замена кислоты валин на фенилаланин в положении 617 (мутация $JAK2^{V617F}$) [14]. С помощью герминальной ДНК было показано, что $JAK2^{V617F}$ является соматической мутацией, возникающей в гемопоэтических клетках-предшественниках. Эта мутация оказалась полезным маркером, с помощью которого можно проводить первичную и дифференциальную диагностику хМПЗ. Клинико-лабораторные проявления заболеваний, результаты морфологического исследования трепанобиоптатов и цитогенетического исследования в наших случаях полностью удовлетворяли международным критериям диагноза ПМФ [2]. Отсутствие гена *BCR-ABL1*, локализованного в Ph-хромосоме, и наличие мутации $JAK2^{V617F}$ позволило исключить хронический миелолейкоз. Соматическая мутация в $JAK2^{V617F}$ наблюдается у 50% больных ПМФ, а также является цитогенетическим маркером ИП и ЭТ, входящих в группу хМПЗ. Отсутствие высоких уровней эритроцитов и тромбоцитов, рецидивирующих венозных или артериальных тромбозов, транзиторных ишемических атак и кровотечений, длительное доброкачественное течение заболеваний со значительной спленомегалией и морфологическая картина костного мозга исключали другие варианты хМПЗ [1–3, 12–14]. Ревматические осложнения малигнизации включают прямую инвазию синовии метастазами клетками солидных опухолей или лейкемическими инфильтратами, разнообразные паранеопластические синдромы, вторичную подагру, гипертрофическую остеоартропатию и артрит при опухолях. Гиперурикемия обнаруживается у 25–50% больных с ПМФ, симптоматика подагрического артрита наблюдается у 6–13% пациентов, тогда как артрит, связанный с развитием экстрамедуллярного кроветворения в синовиальной оболочке, при ПМФ описывали крайне редко [15–17]. В наших наблюдениях гиперурикемия длительно отмечалась на фоне гиперспленизма с развитием острого подагрического артрита мелких и крупных суставов в первом случае и присоединением серопозитивного РА на фоне гиперурикемии во втором случае. Выявление при поляризационной микроскопии кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости позволило в первом случае подтвердить наличие подагрического артрита. При анализе литературных источников мы не встретили сообщений о развитии ПМФ у больных с БШ, за исключением описания одного случая вторичного миелофиброза [18]. Интересно отметить, что первые клинические проявления ПМФ (спленомегалия и артрит) были зафиксированы у нашей больной в возрасте 37 лет, через 6 лет после появления первых признаков БШ, тогда как ПМФ обычно развивается после 50 лет, а его диагноз чаще устанавливается у лиц 65–70 лет [17]. Учитывая наличие тяжелой ксеростомии, поздней стадии паренхиматозного паротита, значительной лимфоидной инфильтрации в биоптате малых слюнных желез, сухого кератоконъюнктивита и иммунологических нарушений (АНФ 1/640 гомогенного и крапчатого свечения), больная полностью удовлетворяла критериям БШ [19]. Хронические варианты БШ, так же как и ПМФ, могут долгие годы протекать доброкачественно, до момента постановки правильного диагноза, что и наблюдалось в нашем случае [17, 19]. Использование гидроксимочевины в терапии ПМФ стимулировало развитие генерализованного подагрического артрита у больной. Хорошо известным фактом является развитие синдрома лизиса опухолей, возникающего при проведении химиотерапии онкогематологических заболеваний [20]. Пурины, поступающие в циркуляцию при лечении гидроксимочевиной, катаболизируются в печени с образованием большого количества мочевой кислоты. Гидроксимочевина может также вызывать временное повреждение канальцевой функции почек, что сопровождается повышением в сыворотке содержания мочевой кислоты, мочевины и креатинина [21]. При лечении гидроксимочевиной для профилактики гиперурикемии назначается аллопуринол. Когда такая терапия недостаточна, рекомендуется использование препарата рекомбинантного фермента урат-оксидазы (Rasburicase) [22]. Развитие вторичного миелофиброза при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, БШ, ССД), а также возникновение ПМФ у нашей больной с БШ позволяет предположить, что костный мозг может быть органом-мишенью для аутоантител при этих заболеваниях, а следовательно, аутоиммунные механизмы могут участвовать в патогенезе ПМФ [1–3, 17]. Во втором случае развитие вторичного подагрического артрита в 66-летнем возрасте, вероятно, было связано с ПМФ. Имевшаяся у больной спленомегалия, по-видимому появилась задолго до постановки диагноза ПМФ, на что указывало расширение селезеночной вены. Через 2 года после первого приступа подагрического артрита у больной присоединилась симптоматика системного варианта серопозитивного РА. Учитывая наличие высоких уровней РФ, АЦЦП, СРБ и DAS28 (7,2), а также присутствие гепатолиенального синдрома, генно-инженерная терапия была наиболее оправданной [23]. Применение ритуксимаба в стандартной дозировке, используемой при лечении РА, привело к значительному снижению активности артрита. Обнаружение гиперурикемии при наличии спленомегалии у пациентов с РЗ позволяет заподозрить развитие миелопролиферативных опухолей. Хорошо известно, что хронические воспалительные заболевания ассоциируются с увеличением частоты лимфопролиферативных опухолей. Наши наблюдения демонстрируют, что РЗ также могут сопровождаться возникновением миелопролиферативных заболеваний или, наоборот, развиваться у больных с имеющимися миелопролиферативными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова А.В., Хорошко Н.Д. Сублейкемический миелоз. В кн.: Руководство по гематологии. Под ред. академика А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003;2:16–20.
2. Thiele J., Kvasnicka H.M., Tefferi A. et al. Primary myelofibrosis. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S.,

Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. IARS. 4th ed. Lyon, 2008: 44–7.
3. Spivak J.L. Polycythemia vera and other myeloproliferative disease. 17th ed. Harrison's Principles of International Medicine. Eds Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Medical Mc Graw-Hill, 2008:671–3.
4. Jacobson R.I., Salo A., Fialkow P.J. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoetic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood 1978;51:189–94.
5. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Науч-практич ревматол 2011;5:71–83.
6. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология 2007;3:16–26.
7. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007:1–46.
8. Exposito R.S., Moreno R.J., Reolid C.E. et al. Idiopathic myelofibrosis associated with rheumatoid arthritis. Med Clin (Barc) 1994;102:277.
9. Jain V., Baheshwari A., Gulati S. et al. Juvenile rheumatoid arthritis with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Ind J Ped 2005;72:789–91.
10. Ong A., Quach H., Lech M. et al. Reversal of of transfusion depence by TNF-inhibitor treatment a patient with concurrent Ra and primary myelofibrosis. J Clin Rheum 2011;17:211–3.
11. Pavithram K., Thomas M. Chronic myeloid leukemia presenting as gout. Clin Rheumatol 2001;20:288–9.
12. Teferri A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms. The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008;22:14–22.
13. Spivak J.L. The chronic myeloproliferative disorders: clonality and clinical heterogeneity. Semin Hematol 2004;41(Suppl 3):1–5.
14. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054–61.
15. Heinicke M.H., Zarrabi M.H., Gorevic P.D. Arthritis due to synovial involvement by extramedullary haemotopoiesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Ann Rheum Dis 1983;42:196–200.
16. McCarty D.M. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. Br J Haemat 1985;59:1–7.
17. Lichtman M.A. Primary myelofibrosis. Ch.91. Williams Hematology. 8th ed. Eds Kaushansky K., Lichtman M.A., Beuter E., Kipps T.J., Seligsohn V., Prchal J.T. McGraw-Hill Companies, 2010.
18. Marie I., Levesque H., Cailleux N. et al. An uncommon association: Sjogren's syndrome and autoimmune myelofibrosis. Rheumatology 1999;38:370.
19. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001;112–31.
20. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. Sem Oncol 2001;28(Suppl):3–8.
21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006;63:1172–93.
22. Arnold T.M., Reuter J.P., Delman B.S., Shanholtz C. Use of single-dose Rasburicase in an obese female. Ann Pharmacoter 2004;38:1428–31.
23. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Применение Ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):10–40.

Зара Владимировна Хетагурова

2013 год – юбилейный для известного российского ученого-ревматолога, клинициста, доктора мед. наук Зары Владимировны Хетагуровой.

Желание посвятить себя медицине возникло у нее, тогда еще школьницы, при общении с тетей, Фатимой Хетагуровой – врачом по специальности.

По окончании в 1956 г. Северо-Осетинского государственного медицинского института (СОГМИ) З.В. Хетагурова работала врачом в системе МЗ СОАССР. Способность клинически мыслить, анализировать факты, незаурядные личностные качества дали ей возможность поступить в аспирантуру на кафедре, возглавляемой профессором Е.Я. Резницкой. В диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук «Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксикозом и сахарным диабетом», которая была защищена в Военно-медицинской академии в Ленинграде, Зара Владимировна рассматривала механизмы развития раннего атеросклероза при наиболее распространенных эндокринных заболеваниях.

В 1979 г. З.В. Хетагурова была избрана на должность заведующей кафедрой внутренних болезней СОГМИ. С 1981 г. – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней СОГМИ, где проходили обучение студенты многих факультетов: лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического и высшего сестринского образования.

В 1983 г. на заседании диссертационного совета Института ревматологии АМН СССР Зара Владимировна Хетагурова блестяще защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора мед. наук «Функциональное состояние гипофиза и периферических эндокринных желез у больных ревматоидным артритом» (научный консультант доктор мед. наук профессор Д.Я. Шурыгин). Эта работа привнесла много нового в понимание патогенетических аспектов развития ревматоидного артрита и тактики лечения больных.

Зара Владимировна является основателем школы ревматологов в Республике Северная Осетия-Алания, председателем Северо-Осетинского отделения Ассоциации ревматологов России, главным внештатным ревматологом Минздрава РСО-Алания. Понимая необходимость расширения ревматологической помощи больным в республике, Зара Владимировна инициировала создание республиканского ревматологического центра с отделением на 60 коек, где работают доктора и кандидаты медицинских наук, врачи высшей категории. Отделение является научной и учебной базой кафедры подготовки и переподготовки врачей-ревматологов РСО-Алания. Был разработан и внедрен трехэтапный метод лечения ревматологических больных.

Зарой Владимировной проведена огромная работа по налаживанию методов постоянного совершенствования знаний врачей базовых отделений клиники. Обходы, клинические разборы, клинические конференции, курсы усовершенствования, конференции различного масштаба, организуемые Зарой Владимировной, дают врачам возможность узнавать новое, всегда быть в курсе последних достижений мировой медицинской науки.

Неизгладимое впечатление произвело на Зару Владимировну знакомство с Валентиной Александровной Насоновой, которая со свойственной ей теплотой, дружелюбием всегда была готова прийти на помощь, дать нужный совет, оказать любое содействие в работе региональной организации ревматологов. «Ревматологи – особая каста», – как-то сказала Валентина Александровна, и это на всю жизнь запомнилось Заре Владимировне. В этих словах, в интонации было отражено все самое доброе, что испытывала Валентина Александровна к своим коллегам.

«Как можно относиться к человеку, который при встрече расспрашивает тебя о здоровье твоих детей, которых помнит по именам, ведь у нее масса дел и забот?» – говорит Зара Владимировна.

Тесное сотрудничество с Институтом ревматологии РАМН, видение современных актуальных проблем ревматологии обусловили основные научные направления работы ревматологов и кафедры, возглавляемой профессором

З.В. Хетагуровой. Это изучение вопросов, касающихся остеопороза, эндокринных аспектов патогенеза ревматических заболеваний, атеросклероза и ревматических болезней, новых технологий в лечении ревматологических больных. Работа ревматологов РСО-Алания под руководством Зары Владимировны была оценена грамотой Института ревматологии. В 1986 г. на базе СОГМИ прошел пленум правления ВНОР СССР с участием всех ведущих ревматологов Советского Союза.

Зара Владимировна является автором более 360 публикаций, включая 4 монографии, учебно-методические пособия. Под ее руководством защищено 14 кандидатских диссертаций, она являлась научным консультантом двух докторских диссертаций. Зара Владимировна создала трудоспособный коллектив единомышленников, работающих во благо человека. Ее труд отмечен званиями «Заслуженный врач РСО-Алания» и «Заслуженный деятель науки РФ».

Широкий кругозор, активная человеческая позиция, желание быть полезной своему народу, рациональное использование времени позволили Заре Владимировне Хетагуровой проявить себя и в общественной деятельности, причем не только в РСО-Алания, но и в масштабах Российской Федерации.

В 1987–1989 гг. она – депутат Горсовета г. Владикавказ, в 1990–1995 гг. – депутат Верховного Совета РСО-Алания, председатель комитета по науке, образованию, здравоохранению, делам молодежи. По предложению данного комитета на сессии Верховного Совета разработаны и внесены на рассмотрение законы «О Гербе РСО-Алания», «О Гимне РСО-Алания», «О Флаге РСО-Алания», созданы Фонд медицинского страхования, Владикавказский научный центр РАН, Институт биомедицинских исследований. Разработано положение «О народном достоянии центров культуры» и многое другое.

Как председатель Совета женщин РСО-Алания Зара Владимировна отстаивала необходимость продвижения женщин на уровень принятия решений. В 1989 и 1990 гг. она выступала в Колонном зале Дома союзов на Всесоюзной и Всероссийской конференциях женщин по поддержке Южной Осетии, в 1998 г. – состоялось ее выступление по этому же вопросу в Женеве, на заседании ООН по вопросам мигрантов, в 2004 г. – в Италии.

В 1987 г. впервые в составе делегации от СССР профессор З.В. Хетагурова была в США. Через Совет женщин налажены обмены делегациями США и РСО-Алания, студентами и преподавателями Северо-Осетинского государственного университета и Аппалачского университета (Эшвилл, штат Северная Каролина – город-побратим Владикавказа). В США побывало около 80 человек из РСО-Алания.

Зара Владимировна награждена Памятной медалью Союза женщин России и Почетной грамотой Парламента и Правительства Республики Южная Осетия, благодарственным письмом за подписью Д.А. Медведева и др.

Руководство Республики Северная Осетия-Алания и Российской Федерации оценило труд Зары Владимировны медалью «Во Славу Осетии» и Орденом Дружбы, который вручил Президент России В.В. Путин.

Хочется пожелать профессору Заре Владимировне Хетагуровой дальнейших творческих свершений, успехов в общественной деятельности, счастья, здоровья, исполнения желаний, душевного равновесия, сохранения неисчерпаемого обаяния и оптимизма.

СПИСОК МЕРОПРИЯТИЙ ПО РЕВМАТОЛОГИИ НА 2013 г.

14–17.05 VI Всероссийский съезд ревматологов «Ревматология XXI века»
Москва, Россия

18–21.05 Конгресс Европейского общества по кальцификации тканей (ECTS 2013)
Лиссабон, Португалия

12–15.06 Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR 2013)
Мадрид, Испания

04–07.07 4-й Конгресс по псориазу
Париж, Франция

22–27.08 15-й Международный конгресс по иммунологии
Милан, Италия

30.08–01.09 16-й Азиатский конгресс ревматологов (APLAR)
Бали, Индонезия

18–21.09 14-й Международный конгресс по антифосфолипидным антителам и 4-й Латиноамериканский конгресс по аутоиммунитету
Рио-де-Жанейро, Бразилия

18–21.09 41-й Конгресс Немецкого общества ревматологов
Хейдельберг–Манхайм, Германия

20–21.09 5-й Центральноевропейский конгресс по остеопорозу и остеоартрозу
Краков, Польша

20–21.09 13-я Научно-практическая конференция «Северо-Западная конференция ревматологов».
Санкт-Петербург, Россия

26–30.09 20-й Европейский педиатрический конгресс
Любляна, Словения

03–05.10 Научно-практическая конференция «Практическая ревматология»
Москва, Россия

04–08.10 Ежегодная конференция Американского общества исследований костного и минерального обмена
Балтимор, США

05–08.10 Научно-практическая конференция ревматологов Южного федерального округа
Краснодар, Россия

09–12.10 Международный симпозиум по болезни Шегрена
Киото, Япония

25–30.10 77-й Ежегодный конгресс Американский коллегии ревматологов
Сан-Диего, США

18–20.11 V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета
Москва, Россия

28–30.11 Средиземноморский конгресс
Валлетта, Мальта