NPR-1.14-Titul-Rekl.qxd 19/03/2014 16:31 Page 1 Alex Work:My WORK:NPR-1-14:

Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2014 (52) 1

Rheumatology Science & Practice

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

Главный редактор
Е.Л. Насонов – *д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Россия*
Заместитель главного редактора
В.И. Мазуров – *д.м.н., профессор, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия*
Ответственный секретарь
В.Н. Амирджанова – *д.м.н., Москва, Россия*
Научный редактор
Ю.А. Олюнин – *д.м.н., Москва, Россия*

Editor-in-Chief
E.L. Nasonov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia*
Deputy Editor-in-Chief
V.I. Mazurov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia*
Executive secretary
V.N. Amirdzhanova – *DM, Moscow, Russia*
Science Editor
Yu.A. Olyunin – *DM, Moscow, Russia*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
З.С. Алекберова – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Е.Н. Александрова – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.И. Алексеева – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.П. Ананьева – *д.м.н., Москва, Россия*
Р.М. Балабанова – *д.м.н. Москва, Россия*
А.А. Баранов – *д.м.н., профессор, Ярославль, Россия*
Б.С. Белов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.А. Галушко – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.Н. Денисов – *д.м.н., Москва, Россия*
Д.Е. Каратеев – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.Н. Кузьмина – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ю.В. Муравьев – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
И.П. Никишина – *к.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Попкова – *д.м.н., Москва, Россия*
Т.М. Решетняк – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.В. Смирнов – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Шостак – *д.м.н., Москва, Россия*
Ш.Ф. Эрдес – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*

Иностранные члены редколлегии:
Т. Бардин – *профессор, Париж, Франция*
Н. Дамьянов – *профессор, Белград, Сербия*
Дж.С. Смолен – *профессор, Вена, Австрия*
Е. Файст – *ассистент профессора, Берлин, Германия*
М. Кутоло – *профессор, Генуя, Италия*
Р.Ф. ван Волленховен – *профессор, Стокгольм, Швеция*

EDITORIAL BOARD:
Z.S. Alekberova – *DM, Moscow, Russia*
E.N. Aleksandrova – *DM, Moscow, Russia*
L.I. Alekseeva – *DM, Moscow, Russia*
L.P. Anan'eva – *Professor, DM, Moscow, Russia*
R.M. Balabanova – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.A. Baranov – *Professor, DM, Yaroslavl, Russia*
B.S. Belov – *DM, Moscow, Russia*
E.A. Galushko – *DM, Moscow, Russia*
L.N. Denisov – *Professor, DM, Moscow, Russia*
D.E. Karateev – *DM, Moscow, Russia*
N.N. Kuz'mina – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Yu.V. Murav'ev – *Professor, DM, Moscow, Russia*
I.P. Nikishina – *PhD, Moscow, Russia*
T.V. Popkova – *DM, Moscow, Russia*
T.M. Reshetnyak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.V. Smirnov – *DM, Moscow, Russia*
N.A. Shostak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Sh.F. Erdes – *Professor, DM, Moscow, Russia*

Foreign members of the Editorial Board:
T. Bardin – *Professor of Medicine, Paris, France*
N. Damianov – *Professor of Medicine, Belgrade, Serbia*
J.S. Smolen – *Professor of Medicine, Vienna, Austria*
E. Feist – *Professor Assistant, Berlin, Germany*
M. Cutolo – *Professor of Medicine, Genoa, Italy*
R. van Vollenhoven – *Professor of Medicine, Stockholm, Sweden*

NPR-1.14-Titul-Rekl.qxd 19/03/2014 16:31 Page 2 Alex Work:My WORK:NPR-1-14:

Фото на обложке:
Е.В. Лыгина,
Е.В. Пронькина,
С.С. Якушин
«Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания».
Наглядное пособие для больных РА по методике оценки болезненных и припухших суставов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, *Москва, Россия*

В.В. Бадокин, *Москва, Россия*

А.И. Дубиков, *Владивосток, Россия*

А.Б. Зборовский, *Волгоград, Россия*

И.А. Зборовская, *Волгоград, Россия*

А.Е. Каратеев, *Москва, Россия*

В.Н. Коваленко, *Киев, Украина*

В.И. Коненков, *Новосибирск, Россия*

Н.И. Коршунов, *Ярославль, Россия*

А.М. Лила, *Санкт-Петербург, Россия*

Г.В. Лукина, *Москва, Россия*

В.И. Макарова, *Архангельск, Россия*

Л.В. Меньшикова, *Иркутск, Россия*

Э.Н. Оттева, *Хабаровск, Россия*

В.П. Павлов, *Москва, Россия*

С.Г. Раденска-Лоповок, *Москва, Россия*

А.П. Ребров, *Саратов, Россия*

Я.А. Сигидин, *Москва, Россия*

Н.Ф. Сорока, *Минск, Беларусь*

В.Н. Сороцкая, *Тула, Россия*

А.И. Сперанский, *Москва, Россия*

Т.М. Черных, *Воронеж, Россия*

Н.П. Шилкина, *Ярославль, Россия*

С.С. Якушин, *Рязань, Россия*

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, *Moscow, Russia*

V.V. Badokin, *Moscow, Russia*

A.I. Dubikov, *Vladivostok, Russia*

A.B. Zborovsky, *Volgograd, Russia*

I.A. Zborovskaya, *Volgograd, Russia*

A.E. Karateev, *Moscow, Russia*

V.N. Kovalenko, *Kiev, Ukraine*

V.I. Konenkov, *Novosibirsk, Russia*

N.I. Korshunov, *Yaroslavl, Russia*

A.M. Lila, *St. Petersburg, Russia*

G.V. Lukina, *Moscow, Russia*

V.I. Makarova, *Arkhangelsk, Russia*

L.V. Menshikova, *Irkutsk, Russia*

E.N. Otteva, *Khabarovsk, Russia*

V.P. Pavlov, *Moscow, Russia*

S.G. Radenska-Lapovok, *Moscow, Russia*

A.P. Rebrov, *Saratov, Russia*

Ya.A. Sigidin, *Moscow, Russia*

N.F. Soroka, *Minsk, Belarus*

V.N. Sorotskaya, *Tula, Russia*

A.I. Speransky, *Moscow, Russia*

T.M. Chernykh, *Voronezh, Russia*

N.P. Shilkina, *Yaroslavl, Russia*

S.S. Yakushin, *Ryazan, Russia*

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

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

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

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

Научно-практическая ревматология, 2014; 52(1), 1–128

© ФГБУ «НИИР» РАМН

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии **«Деком»**
Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России 5
Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата 8
Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом 27
А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева, И.Ю. Разумова, Ш.Ф. Эрдес

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА) 31
Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Л. Лучихина, А.В. Смирнов, А.А. Глазков, Д.Е. Каратеев

Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания 37
Е.В. Лыгина, Е.В. Пронькина, С.С. Якушин

Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области 44
Д.Ш. Вайсман, В.Н. Сороцкая, Р.М. Балабанова

Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоретическими переломами позвонков 49
Л.П. Евстигнеева, Е.В. Кожемякина, Е.В. Негодаева, Г.А. Гусельникова, А.А. Белкин, Д.Н. Викулова, Н.Б. Белкин, О.М. Лесняк

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) 56
Т.М. Решетняк

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита 72
А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

ОБЗОРЫ

Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) 79
А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

Эрготерапия в ревматологии 85
Т.В. Дубинина, М.Л. Сухарева, Ш.Ф. Эрдес

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом 91
Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Опыт применения ингибитора интерлейкина1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой 99
М.С. Елисеев, О.В. Желябина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов

Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) 102
Т.В. Бекетова

Необычный тип нодулярного поражения легких при ревматоидном артрите: редкое наблюдение 105
И.В. Лискина, Н.С. Опанасенко, Л.М. Загаба, А.В. Терешкович

ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS 110
Ш.Ф. Эрдес

ИНФОРМАЦИЯ

IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор 115
Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк

Проект заключения по итогам заседания Экспертной группы по изучению спондилоартритов в России (ЭкСпА) 122

ЮБИЛЕЙ

Нина Николаевна Кузьмина (к 85-летию со дня рождения) 123

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia 5
R.M. Balabanova, Sh.F. Erdes

NEW RECOMMENDATIONS

New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate 8
E.L. Nasonov, D.E. Karateev, N.V. Chichasova

ORIGINAL STUDIES

Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis 27
A.A. Godzenko, A.G. Bochkova, O.A. Rumyantseva, I.Yu. Razumova, Sh.F. Erdes

Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint in differential diagnosis of early polyarticular psoriatic and rheumatoid arthritis (study data REMARKA) 31
E.Yu. Loginova, T.V. Korotaeva, E.L. Luchihina, A.V. Smirnov, A.A. Glazkov, D.E. Karateev

A structured training program for patients with rheumatoid arthritis to self-monitor disease activity 37
E.V. Lygina, E.V. Pron'kina, S.S. Yakushin

Reliability of the data on morbidity and mortality from musculoskeletal system diseases in residents of the Tula region 44
D.Sh. Vaisman, V.N. Sorotskaya, R.M. Balabanova

Efficacy of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures 49
L.P. Evstigneeva, E.V. Kozhemyakina, E.V. Negodaeva, G.A. Gusel'nikova, A.A. Belkin, D.N. Vikulova, N.B. Belkin, O.M. Lesnyak

CONTINUING POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION PROGRAM

Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture) 56
T.M. Reshetnyak

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis 72
A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

REVIEWS

The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data) 79
A.S. Avdeeva, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

Ergotherapy in rheumatology 85
T.V. Dubinina, M.L. Sukhareva, Sh.F. Erdes

ISSUES OF PRACTICAL RHEUMATOLOGY

Cutaneous vasculitis in patients with rheumatoid arthritis 91
D.V. Bestaev, D.E. Karateev

CASE REPORTS

Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophacaceous gout 99
M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabin, V.G. Barskova, E.L. Nasonov

Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) 102
T.V. Beketova

Unusual type of nodular lung disease in rheumatoid arthritis: a rare case 105
I.V. Liskina, N.S. Opanasenko, L.M. Zagaba, A.V. Tereshkovich

HISTORY OF RHEUMATOLOGY

History of ankylosing spondylitis: the journey from dinosaurs to ASAS 110
Sh.F. Erdes

INFORMATION

The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review 115
N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak

Проект заключения по итогам заседания Экспертной группы по изучению спондилоартритов в России (ЭкСпА) 122

ЮБИЛЕЙ

Нина Николаевна Кузьмина (к 85-летию со дня рождения) 123

Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России

Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты:
Римма Михайловна Балабанова
balabanova@irramn.ru

Contact:
Rimma Balabanova
balabanova@irramn.ru

Поступила 02.09.13

Анализ данных государственной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2011 г. свидетельствует о росте заболеваемости взрослого населения России болезнями костно-мышечной системы по сравнению с 2010 г. Общее число зарегистрированных взрослых больных с этой патологией составило в 2011 г. 16 277 тыс. (13 958,4 на 100 тыс. населения), из них впервые заболевших – 3673 тыс. (3149,9 на 100 тыс.). Изучено распределение основных ревматических заболеваний по 8 федеральным округам. При этом отмечались существенные различия по общей и первичной заболеваемости в субъектах Федерации.

Ключевые слова: болезни костно-мышечной системы; ревматические заболевания; статистика; заболеваемость.

Для ссылки: Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7.

RHEUMATIC DISEASES IN THE ADULT POPULATION IN FEDERAL DISTRICTS OF RUSSIA

R.M. Balabanova, Sh.F. Erdes

Analysis of the official statistics of the Ministry of Health of the Russian Federation for the year 2011 indicates a growing incidence of diseases of the musculoskeletal system in adult population of Russia as compared to 2010. A total of 16,277 thousand of adult patients with this pathology were registered in 2011 (13958.4 per 100 thousand population), 3,673 thousand of them were newly diagnosed (3149.9 per 100 thousand). The distribution of the major rheumatic diseases over eight federal districts was studied. Significant differences in the overall and primary morbidity were observed in the federal regions.

Keywords: diseases of the musculoskeletal system; rheumatic diseases; statistics; incidence of disease.

For references: Balabanova RM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):5–7.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-5-7

В структуре патологии населения России болезни костно-мышечной системы (БКМС), вызванные поражением структур опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, сохраняют важное место. Об этом свидетельствуют данные ежегодных официальных отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) о заболеваемости населения. Прирост общего числа зарегистрированных больных с БКМС в 2011 г. по сравнению с 2010 г. составил 2,7% (18 803 тыс. и 18 306 тыс. человек соответственно), из них с впервые диагностированным заболеванием – 0,5% (4809 тыс. и 4789 тыс.).

Ревматические заболевания (РЗ) взрослого населения, регистрируемые в отчетных формах №12 МЗ РФ, составляют 27,3% от всех случаев БКМС (4465 тыс. и 16 277 тыс. соответственно). Показатели общей и первичной заболеваемости взрослого населения существенно различаются в административно-географических регионах страны.

Цель работы – провести анализ показателей общей и первичной заболеваемости РЗ среди взрослого населения в субъектах Федерации за 2011 г.

Из отчетов по заболеваемости населения РФ за 2011 г. произведена выборка данных о количестве больных в возрасте 18 лет и старше, отнесенных к классу XIII (БКМС) в целом, с выделением из их числа пациентов с основными нозологическими формами РЗ: реактивными артропатиями (РеА), ревматоидным артритом (РА), системными поражениями соединительной ткани (СПСТ), спондилопатиями (СП), остеоартрозами (ОА), остеопорозами (ОП), а также псориазом артропатическим (ПсА; класс XII по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). В анализ включены данные по общей и первичной заболеваемости (на 100 тыс. населения). Материалом исследования явились сводные отчеты по общей и первичной заболеваемости в РФ, по 8 федеральным округам (ФО) и субъектам Федерации.

Общая заболеваемость БКМС по ФО не одинакова и колеблется от 18 338,3 в Северо-Западном ФО (СЗФО) до 7446,7 в Северо-Кавказском ФО (СКФО). Такие различия можно было бы связать, с одной стороны, с географическими и климатическими факторами, но ими нельзя объяснить различия в Дальневосточном (ДВФО) и Сибирском ФО (СФО), где заболеваемость составляет 11 330,3 и 16 205,3 соответственно при близких климато-географических условиях. Эти различия по заболеваемости БКМС могут быть связаны и с различной распространен-

Таблица 1 Удельный вес РЗ среди БКМС по РФ

Нозологическая форма	Распространенность	Впервые заболевшие
БКМС	16 277 418	3 673 181
РеА	47 732	18 882
РА	279 991	28 842
ОА	3 851 420	758 283
ОП	142 645	24 982
СП	73 143	11 493
ПсА	17 004	2397
СПСТ	53 891	6484
Всего РЗ	4 465 826	851 363

ностью отдельных заболеваний XIII класса, в который, помимо РЗ, включены болезни мягких тканей, различные дорсопатии, артропатии, поражения сухожильного аппарата, остео- и хондропатии. Удельный вес РЗ среди БКМС представлен в табл. 1.

РЗ, регистрируемые в форме №12, составляют 27,4% от всех БКМС, а доля пациентов с впервые выявленным РЗ – 23,2%.

Наиболее демонстративны для сравнительного анализа не общее число зарегистрированных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), а данные по заболеваемости РЗ на 100 тыс. взрослого населения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, из всех РЗ наиболее высокие показатели заболеваемости в РФ зарегистрированы по ОА (3302,7), затем по убывающей: РА (240,1), ОП (122,3), СП (62,7), СПСТ (46,2), РеА (40,9), ПсА (14,6).

По ФО в сравнении с общероссийскими показателями видны различия в сторону как увеличения, так и снижения по отдельным нозологиям.

В ЦФО отмечено снижение заболеваемости практически по всем воспалительным РЗ: РеА, РА, СП, СПСТ, повышены лишь показатели по ОП. В СЗФО, напротив, повышена заболеваемость РА, СП и особенно ОА при более низких показателях заболеваемости РеА. В ЮФО все показатели ниже общероссийских, особенно ОП (более чем в 2 раза).

Для СКФО характерна очень высокая заболеваемость РеА и ПсА – почти в 4 раза выше общероссийской. В ПФО более высокие показатели заболеваемости практически по всем РЗ, за исключением ОП. В УФО, напротив, эти показатели ниже общероссийских, но по ОП – более высокие. В СФО высока заболеваемость СП, СПСТ, ОА и ОП. В ДФО повышена заболеваемость РеА, СП, СПСТ.

Суммируя данные по заболеваемости, следует особо отметить высокие показатели заболеваемости РеА в СКФО, РА – в ПФО, СП – в СЗФО, ПФО, СФО и ДФО, СПСТ – в СКФО, СФО и ДФО, ПсА – в СКФО, ОА – в СЗФО и СФО, ОП – в ЦФО, УФО и СФО.

Показатели первичной заболеваемости основными РЗ по ФО представлены в табл. 3, также демонстрирующей, что в регионах страны за год диагностируется и регистрируется различное число пациентов по нозологическим формам.

Самая низкая первичная заболеваемость по сравнению с общероссийскими показателями практически по всем РЗ регистрируется в ЦФО, хотя доступность медицинской помощи и возможности диагностики в этом регионе, в том числе и в отношении РЗ, значительно лучше, чем во многих других, так как ЦФО располагает рядом крупных ревматологических центров, в которых имеется возможность своевременной и правильной диагностики РЗ. Близка к общероссийским показателям ситуация в СЗФО при некотором превышении числа впервые заболевших РА, СП и СПСТ.

Для ЮФО характерно большее количество первично зарегистрированных больных ОА при снижении числа больных ОП. Особое внимание привлекает повышение первичной заболеваемости РЗ в СКФО, особенно по РеА (на 24%) и ПсА (на 31%). В то же время в этом регионе снижена первичная заболеваемость ОА и ОП. В ПФО и УФО показатели близки к общероссийским с незначительными отклонениями в сторону как повышения, так и снижения по отдельным нозологиям. В ДФО больше, чем в среднем по России, регистрируется первичных больных с РеА, РА, СПСТ, значительно меньше – с ОА и ОП.

Анализируя данные по первичной заболеваемости, следует отметить чрезвычайно неблагоприятную ситуацию по РеА в СКФО, более высокие показатели выявления РА в СКФО и ДФО; СПСТ – в СКФО, СФО, ДФО; СП – СЗФО, ЮФО, СКФО и СФО; ПсА – только в СКФО.

Таблица 2 Заболеваемость (на 100 тыс.) основными РЗ среди взрослого населения по ФО в 2011 г.

Территория	БКМС	РеА	РА	СП	СПСТ	ОА	ОП	ПсА
РФ	13 958,4	40,9	240,1	62,7	46,2	3302,7	122,3	14,6
ЦФО	12 707,3	22,6	194,9	53,1	42,6	3302,5	131,0	14,5
СЗФО	18 338,3	34,9	244,5	71,3	45,8	4093,9	125,1	15,1
ЮФО	10 697,8	32,2	176,4	51,3	35,5	2759,3	52,0	11,1
СКФО	7446,7	141,2	249,9	64,2	59,4	1643,3	60,3	54,9
ПФО	16 252,7	41,9	324,3	69,5	47,3	3645,8	87,7	11,2
УФО	12 208,6	39,4	241,2	57,8	43,3	2644,8	134,0	13,5
СФО	16 205,3	41,0	238,7	65,7	53,0	3889,4	213,4	6,0
ДФО	11 339,3	50,7	236,7	71,5	51,4	2529,2	108,1	10,2

Примечание. Федеральные округа: ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДФО – Дальневосточный.

Таблица 3 Первичная заболеваемость (на 100 тыс.) основными РЗ среди взрослого населения РФ

Территория	БКМС	РеА	РА	СП	СПСТ	ОА	ОП	ПсА
РФ	3149,9	16,2	24,7	9,9	5,6	650,3	21,4	2,1
ЦФО	2820,0	7,4	17,5	7,1	4,3	617,9	21,3	2,2
СЗФО	3139,8	13,9	27,9	11,0	6,2	642,4	18,4	2,1
ЮФО	3131,7	13,3	21,4	12,4	5,9	679,7	12,1	1,1
СКФО	2289,0	66,5	35,3	13,8	9,4	380,3	13,6	6,7
ПФО	3446,3	15,1	29,6	9,8	5,0	660,4	16,7	1,7
УФО	3013,5	13,0	21,4	9,9	4,8	605,4	23,9	1,8
СФО	3965,9	16,3	25,9	11,0	6,6	893,9	40,6	1,0
ДФО	2561,6	25,2	35,4	9,9	6,4	443,2	15,1	1,7

Высокая первичная заболеваемость РА регистрируется в Республике Саха (Якутия) – 105,2, Камчатском крае – 72,7, Башкортостане – 74,7, Ямало-Ненецком и Ненецком автономных округах – 67,2 и 60,2 соответственно и особенно в Чеченской Республике (126,8). Близки к двукратному превышению по сравнению с общероссийскими показатели в республиках Карелия, Коми, Ингушетия, Алтай, Хакасия; Белгородской, Рязанской, Тверской, Архангельской, Псковской областях; Красноярском крае, Еврейской автономной области.

Самая неблагоприятная ситуация по первичной заболеваемости РеА в СКФО: в Дагестане (145,9), Чеченской Республике (99,1), Ингушетии (75,5), Кабардино-Балкарии (53,8), а также в Орловской области (44,2), Ямало-Ненецком автономном округе (50,8), Сахалинской области (81,5) и Республике Хакасия (100,1). Высокую заболеваемость РеА в вышеуказанных регионах можно объяснить как неблагоприятной ситуацией относительно заболеваний, передающихся половым путем, так и кишечными и носоглоточными инфекциями.

Высокая первичная заболеваемость по СП отмечается в Новгородской (85,7), Сахалинской (43,3) областях, Бурятии (38,8), Орловской области (34,4), Чукотском автономном округе (31,8), Дагестане (27,7), Курганской области (27,1). Близки к двукратному превышению показатели в Камчатском крае (19,6), Республике Алтай (18,1), Пермском крае (18,2), Тверской области (16,2).

В два раза и более превышена первичная заболеваемость ПсА по ЦФО в следующих областях – Белгородской (6,8), Ивановской (6,4), Тамбовской (5,4), Рязанской (4,6), Смоленской (4,4); по СЗФО – в республиках Карелии (3,6), Коми (4,0), Архангельской области (3,5); в СКФО обращают на себя внимание чрезвычайно высокие показатели в Ингушетии (29,7), Кабардино-Балкарии (20,0), Дагестане (5,3). Превышение общероссийских показателей имеет место в Пензенской области (8,2) и Камчатском крае (4,6).

В СКФО впервые зарегистрированных СПСТ значительно больше в Кабардино-Балкарии (34,2), Чеченской Республике (27,5), Ингушетии (20,8). Из других регионов – в Архангельской (21,9), Курской (14,1), Ярославской (10,9), Владимирской (11,6) областях, Карелии (11,6).

Частота первично диагностированного ОА возросла в 10 субъектах Федерации – Белгородской (1087,4), Орловской (1047,4), Астраханской (1048,5), Кемеровской (1174,2) областях; в Ненецком (1714,2) и Ямало-Ненецком (1041,1), Чукотском (1156,9) автономных округах; Алтайском (1313,5) и Красноярском (1129,5) краях.

Частота впервые диагностированного ОП очень высока в субъектах СЗФО – Ненецком автономном округе (136,2), Республике Коми (41,3), Карелии (33,2), а также в СФО – Омской области (124,0), республиках Бурятия (41,2) и Алтай (86,3). Повышена первичная заболеваемость ОП и в г. Москве – 38,4.

Проведенный анализ статистических показателей по РЗ у взрослого населения, проживающего в различных регионах страны, показал значительные колебания общей и первичной заболеваемости как всей группы БКМС, так и отдельными РЗ. Необходимо помимо совершенствования диагностики и лечения РЗ в ЛПУ с использованием единых диагностических критериев и стандартов терапии осуществлять систематический контроль за всем этапом статистической обработки каждого случая с указанием соответствующего статистического шифра по МКБ-10, а также первичности или повторности обращения пациента к врачу, что должно быть включено в отчеты всех ЛПУ, из которых формируются сводные отчеты по состоянию здоровья населения в стране.

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты:
Евгений Львович Насонов
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeniy Nasonov
nasonov@irramn.ru

Поступила 27.01.14

В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискуссионные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения метотрексата (МТ), поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА». В контексте рекомендаций EULAR особое внимание уделено обсуждению применения МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА, эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические (ГИБП) препараты, роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП. Сделаны выводы о необходимости применения МТ у всех пациентов с ранним РА и, вероятно, у пациентов с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Раннее назначение подкожной формы МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения глюкокортикоидов, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показано назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; рекомендации EULAR.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26.

NEW RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (EULAR, 2013): THE ROLE OF METHOTREXATE

E.L. Nasonov, D.E. Karateev, N.V. Chichasova

In our previous publication, we reported the main provisions of the new EULAR recommendations (2013) and discussed some debating points of RA pharmacotherapy that require further research. The purpose of this article is to review the present-day knowledge concerning the use of methotrexate (MT), since according to the EULAR recommendations, “MT should be considered as the main component of the strategy of the first-line treatment of active RA”. In the context of EULAR recommendations, special priority was given to the discussion of MT administration in patients with early inflammatory (undifferentiated) arthritis (UDA) and early RA, efficacy of MT monotherapy and combined therapy, including, along with MT, the standard basic anti-rheumatic drugs (DMARDs) and genetically engineered biological drugs (GEBDs), the role of MT in the induction and maintenance of remission, including remission without treatment with GEBDs. A conclusion was drawn that administration of MT is required in all patients with early RA and probably in patients with UDA in case of high risk of the disease transformation into RA. Early administration of the subcutaneous form of MT improves the efficacy of RA treatment and should be a mandatory component of the intensive RA treatment strategies, regardless of the use of glucocorticoids and other standard DMARDs and GEBDs. In patients with high disease activity, who require administration of high dose of MT or different schemes of combined treatment, it is advisable to begin the treatment with the injectable form of MT rather than tablet one.
Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; EULAR recommendations.
For references: Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):8–26.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26

В последнее десятилетие произошел прорыв в лечении ревматоидного артрита (РА), во многом связанный с разработкой нового класса лекарственных средств – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфически воздействующих на важнейшие звенья иммунопатогенеза этого заболевания [1–4]. К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) [4, 5]. Однако совершенствование стратегии лечения РА с использованием не только ГИБП, но и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [6, 7], остается в центре внимания современной ревматологии [8–10].

В обобщенном виде современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» [11] и конкретизирована в первой (2010) и второй (2013) версиях рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [12, 13]. Эти подходы и

Таблица 1 Общая характеристика исследований, включавших применение МТ при раннем РА

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Van Dongen H. et al. [20]	РПКИ (1 год)			
(PROMT)	МТ (n=55)	0,9	3,0**	0,75
	ПЛ (n=55)	0,8	2,0**	0,75
Heimans L. et al. [22]	РПКИ (12 мес)			
(IMPROVED)	МТ+ПРЕД (n=387)	0,3	3,0	
	А: МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83)	0,4	3,6	
	Б: МТ+АДА (n=78)	0,4	3,6	
Villeneuve E. et al. [25]	РКИ (52 нед)	0,7	4,22	Н. д.
(EMPIRE)	ПЛ+МТ (n=55)			
	МТ+ЭТЦ (n=55)			
De Jong P.H. et al. [23, 24]	РКИ (3 мес)			
(tREACH)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91)	0,5	4,81	0,98
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК п/о (n=93)	0,5	4,83	0,96
	МТ+ГК п/о (n=97)	0,5	4,78	1,06
Vermeer M. et al. [35, 36]	Открытое (Т2Т, 48 мес)			
(DREAM)	МТ (n=534)	0,4	5,0	0,9
	при DAS28 ≥2,6: МТ+СУЛЬФ			
	при DAS28 ≥2,6: МТ+ингибиторы ФНОα			
Bosello S. et al. [37]	Открытое (Т2Т, 24 мес)			
	МТ (n=121)	0,6	3,0**	
	при DAS44 >2,4: МТ+ингибиторы ФНОα			
Montecucco C. et al. [39]	Открытое рандомизированное (12 мес)			
	МТ (n=110)	0,4	5,2	1,0
	МТ+ПРЕД (n=110)	0,4	5,0	1,1
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. [62]	Открытое (Т2Т, 10 лет)			
(BeSt)	МТ→СУЛЬФ→ЛЕФ→МТ+ИНФ (n=126)	0,6	4,5**	1,4
	МТ→МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,5**	1,4
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,4**	1,4
	МТ+ИНФ (n=128)	0,6	4,3**	1,3
Bakker M. et al. [38]	РПКИ (48 мес)			
(CAMERA-II)	ПЛ+МТ (n=119)	< 1	5,5	
	ПРЕД+МТ (n=117)	<1	5,8	
Hertland M.L. et al. [59]	РПКИ (2 года)			
(CIMESTRA)	ПЛ+МТ (n=80)	0,3	5,5	0,9
	МТ+ЦсА (n=80)	0,4	5,3	1,0
Van Eijk I.C. et al. [26]	РКИ (24 мес)			
(STREAM)	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40; общая практика)	0,5	2,2**	0,7
	МТ+АДА (n=42; строгий контроль)	0,5	2,2**	0,5
St. Clair E.W. et al. [40]	РПКИ (2 года)			
(ASPIRE)	ПЛ+МТ (n=282)	0,9	6,7	1,5
	МТ+ИНФ 3 мг/кг (n=359)	0,8	6,6	1,5
	МТ+ИНФ 6 мг/кг (n=363)	0,9	6,7	1,5
Breedveld F.C. et al. [41]	РПКИ (2 года)			
(PREMIER)	ПЛ+МТ (n=257)	0,8	6,3	1,5
	ПЛ+АДА (n=274)	0,7	6,4	1,6
	МТ+АДА (n=268)	0,7	6,3	1,5
Detert J. et al. [45]	РПКИ (12 мес)			
(HIT-HARD)	ПЛ+МТ (n=85)	0,13	6,3	1,3
	АДА+МТ (n=87), затем монотерапия МТ	0,15	6,2	1,4
Westhovens R. et al. [51]	РПКИ (24 мес)			
(AGREE)	ПЛ+МТ (n=253)	0,56	6,2*	1,7
	АБЦ +МТ (n=256)	0,52	6,3*	1,7
Emery P. et al. [47]	РПКИ (24 мес)			
(COMET)	МТ/МТ (n=99/94)	0,7	3,4	0,8
	МТ/ЭТЦ-МТ (n=90/88)	0,8	3,3	0,7
	ЭТЦ-МТ/МТ (n=111/108)	0,8	2,6	0,6
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=111/108)	0,7	2,7	0,6
Kavanaugh A. et al. [44]	РПКИ (6 мес)			
(OPTIMA)	ПЛ+МТ (n=517)	0,38	6,0*	1,6
	АДА+МТ (n=515)	0,33	6,0*	1,6
Yamanaka H. et al. [71]	РПКИ (26 мес)			
(HOPEFUL-1)	ПЛ+МТ (n=163)	0,3	6,6	1,1
	АДА+МТ (n=170)	0,3	6,6	1,3

Продолжение табл. 1

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	Открытое (T2T; 24 мес)			
	МТ (n=32)	4,4	6,1	1,4
	МТ+АДА (n=33), затем монотерапия МТ (12–52 нед; n=57)	4,4	6,3	1,69
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	РПКИ (6 мес)			
	ПЛ+МТ (n=160)	2,9	6,2	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	4,1	6,3	1,6
	ГЛМ50+МТ (n=159)	3,5	6,3	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	3,6	6,3	1,5
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=252)	0,91	7,1	1,8
	РТМ500+МТ (n=252)	0,99	7,1	1,8
	РТМ1000+МТ (n=251)	0,92	7,0	1,7
Van Vollenhoven R.F. et al. [73] (SWEFOT)	РПКИ (12 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=130)	0,5	4,8	1,3
	МТ+ИНФ (n=128)	0,5	4,9	1,3
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	РПКИ (12 мес)			
	ЭТЦ+МТ (n=244/159)	3,5	5,8/5,9	1,1/1,1
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132/76)	4,1	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+ЭТЦ (n=255/166)	2,9	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124/75)	4,5	5,8/5,8	1,0/1,0
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=91)	0,2	5,6	Н. д.
	АДА+МТ (n=89)	0,2	5,5	Н. д.
Leirisalo-Repo M. et al. [65] (NEO-RACo)	РПКИ (24 мес)			
	ПЛ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=49)	0,3	5,6	0,9
	ИНФ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=50)	0,3	5,6	1,1
Nam J.R. et al. [68] (IDEA)	РПКИ (18 мес)			
	МП в/в+МТ (n=57)	0,1	3,6	
	ИНФ+МТ (n=55)	0,1	4,1	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-light)	Открытое, рандомизированное (6 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ПРЕД 60 мг (n=81)	0,5	5,6	1,36
	МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	0,5	5,4	1,37
Braun J. et al. [86]	РКИ (6 мес)			
	МТ п/о (n=187)	0,4	6,3	1,38
	МТ п/к (n=188)	0,4	6,1	1,25

Примечание. T2T – Treat-to-Target (модификация терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели»), РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ПЛ – плацебо, ПРЕД – преднизолон, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, Н. д. – нет данных, ГК – глюкокортикоиды, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛЕФ – лефлуномид. **PROMPT** – **PRO**bable rheumatoid arthritis: **M**ethotrexate versus **P**lacebo **T**reatment; **IMPROVED** – **I**nduction therapy with **M**ethotrexate and **P**rednisolon in **R**heumatoid **O**r **V**ery **E**arly arthritic **D**isease; **tREACH** – **T**reatment in the **R**otterdam **E**arly **A**rthritis **C**o**H**ort; **DREAM** – **D**utch **R**h**E**umatoid **A**rthritis **M**onitoring; **CAMERA-II** – **C**omputer **A**ssisted **M**anagement in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis; **ASPIRE** – **A**ctive Controlled **S**tudy of **P**atients Receiving **I**nfliximab for Treatment of **R**heumatoid Arthritis of **E**arly Onset; **HOPEFUL-1** – Adalimumab, a **H**uman anti-TNF monoclonal antibody, **O**utcome study for the **P**ersistent **EF**ficacy **U**nde a**L**location to treatment strategies in early RA; **IMAGE** – **I**nternational study in **M**ethotrexate naive subjects investigating Rituximab Efficacy; **BeST** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieon или «стратегии лечения»); **OPERA** – **OP**timised treatment algoritm in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis; **CIMESTRA** – **CI**closporine, **ME**thotrexate and intraarticular **ST**erroid in early **R**heumatoid **A**rthritis; **IDEA** – The Infliximab as **I**n**D**uction Therapy in **E**arly Rheumatoid **A**rthritis; **COMET** – **CO**mbination of **M**ethotrexate and **ET**anercept; **GUEPARD** (французский акроним **GUE**rir la **P**oly**A**rthrite **R**humatoide **D**ebutante – Cure early RA); **TEAR** – **T**reatment of **E**arly **A**ggressive **R**A; Swefot – Swedish Pharmacotherapy; **EMPIRE** – The **E**tanercept and **M**ethotrexate in **P**atients to **I**nduce **R**emission in **E**arly arthritis.* – DAS28-СРБ, ** – DAS44.

система доказательств уже легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе США [14], Канады [15] и России [16]. В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискуссионные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований [17]. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения МТ, поскольку согласно рекомендациям EULAR именно ***«МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА»*** **(пункт 4)**.

Следует особо подчеркнуть, что не только разработка новых противоревматических препаратов, но и изменившаяся в целом парадигма лечения РА привели к существенному изменению требований к планированию протоколов клинических исследований [18, 19]. «Стратегические» исследования с «адаптивным дизайном», основанные на принципах «Лечение до достижения цели», ключевым компонентом которых является применение именно МТ (монотерапия или комбинированная терапия с другими БПВП и ГИБП), дополняют результаты, полученные в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III, и послужили основанием для дальнейшего совершенствования рекомендаций по лечению РА.

В контексте рекомендаций EULAR 2013 г. особое внимание будет уделено обсуждению следующих аспектов применения МТ на ранней стадии заболевания:

- МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА;

Таблица 2 Эффективность МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите

Источник (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Van Dongen H. et al. [20] (PROMPT)	МТ (n=45) ПЛ (n=38)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 12 мес) • 27% vs 24% (p>0,05) АЦЦП-субтип • 97% vs 63 % (p<0,001)
Kudo-Tanaka E. et al. [21]	МТ (n=15) ПЛ (n=15)	Развитие РА • 16,7% vs 77,8% (p<0,001)
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83) МТ+ АДА (n=78)	Ремиссия (DAS <1,6; 12 мес) • 25% vs 41% (p<0,01)
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40) (общая практика) МТ+АДА (n=42) (строгий контроль)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 24 мес) 12 мес • 54% vs 65% 24 мес • 66% vs 49% (p>0,05)
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	МТ+ЭТЦ (n=55) МТ+ПЛ (n=55)	Ремиссия (52 нед) 31% vs 29% (p=0,835)
De Jong P.H. et al. [23] (tREACH)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД п/о (n=93) МТ+ПРЕД п/о (n=97)	Ремиссия (DAS <1,6; 3 мес) 44% vs 43% vs 31% (нд)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

- эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные БПВП и ГИБП;
- роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП.

Базовые характеристики пациентов, включенных в соответствующие исследования, суммированы в табл. 1.

В рекомендациях отмечается, что ***«после постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше», при «наличии клинически очевидного синовита по крайней мере одного сустава»*** **(пункт 1)**. При этом ***«лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности»*** **(пункт 2)**. В связи с этим особый интерес представляют данные исследований, в которых изучалась эффективность МТ при НДА [20–23], в аспекте как замедления прогрессирования НДА в РА (фактически речь идет о профилактике развития РА), так и возможности индуцировать ремиссию на самой ранней стадии воспалительного артрита (табл. 2).

Данные исследования **PROMPT** (**PRO**bable rheumatoid arthritis: **M**ethotrexate versus **P**lacebo **T**reatment) свидетельствуют о том, что лечение МТ снижает риск прогрессирования «вероятного» РА в «достоверный» РА [20]. В исследование было включено 110 пациентов с НДА, которые соответствовали диагнозу «вероятного» РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1958 г. Часть пациентов получали МТ (стартовая доза 15 мг/нед) с последующим увеличением дозы (максимальная доза 30 мг/нед) при сохранении активности заболевания (значение индекса DAS >2,4), другие получали ПЛ. Через 12 мес лечение было отменено, продолжительность наблюдения за пациентами составила 30 мес. Через 30 мес РА развился у 30% пациентов в группе МТ и у 53% пациентов в группе ПЛ. Однако в группе ПЛ у всех пациентов развитие РА имело место в течение первого года наблюдения, а в группе МТ – только у половины пациентов (p=0,04), у остальных же – после прекращения приема препарата. При этом значимое прогрессирование деструкции суставов чаще наблюдалось в группе ПЛ, чем МТ (p=0,046). Среди пациентов, у которых выявлялись АЦЦП, достоверный РА развился у 93% пациентов, а в группе МТ – только у 67% пациентов (p<0,001). Таким образом, впервые установлено, что раннее назначение МТ позволяет снизить воспалительную активность, замедлить прогрессирование деструкции суставов и предотвратить развитие РА у пациентов с НДА при прогностически неблагоприятном АЦЦП-позитивном субтипе заболевания.

Сходные данные получены E. Kudo-Tanaka и соавт. [21]. Среди 30 пациентов с НДА, которым был назначен МТ (в сочетании с ГК <10 мг/сут), через 400 дней РА развился у 16,7% пациентов, а на фоне ПЛ – у 77,8% пациентов (p<0,0001).

Материалы исследования **IMPROVED** (**I**nduction therapy with **M**ethotrexate and **P**rednisolon in **R**heumatoid **O**r **V**ery **E**arly arthritic **D**isease) [22] свидетельствуют о высокой эффективности МТ при НДА и раннем РА. В исследование вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с НДА (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес клиническая ремиссия была достигнута у 61% пациентов с РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с НДА. Примечательно, что частота ремиссии была выше у АЦЦП-позитивных (66%), чем у АЦЦП-негативных (51%) пациентов (p<0,001). Однако исходное значение индекса DAS28 было ниже у первых, чем у вторых (3,2 против 3,6; p<0,001). Частота развития ремиссии (критерии ACR/EULAR 2011 г.) была одинаковой как при РА (26%), так и при НДА (24%; p=0,45). У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов. Независимыми предикторами ремиссии были мужской пол, низкий суставной счет, значение индексов DAS28 и HAQ, низкий индекс массы тела и выявление АЦЦП. Эти данные в

определенной степени совпадают с материалами исследования PROMPT, в котором отмечена более низкая эффективность монотерапии МТ при АЦЦП-негативном субтипе РА. Однако обращает на себя внимание высокая частота развития нежелательных реакций (НР) – 56%, причем тяжелых НР – у 3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с приемом высоких доз ГК.

В исследовании **tREACH** (**T**reatment in the **R**otterdam **E**arly **A**rthritis **C**ohort) сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГК и монотерапии МТ с пероральным приемом ГК [23, 24]. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии (DAS <1,6) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% (p>0,05). Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ (p=0,021 и p=0,007 соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было (p>0,05) [24].

В исследовании **EMPIRE** (The **E**tanercept and **M**ethotrexate in **P**atients to **I**nduce **R**emission in **E**arly arthritis) [25] сравнивалась эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ и монотерапии МТ у пациентов с ранним воспалительным артритом, имеющим маркеры неблагоприятного прогноза (РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ – или общий эпитоп). Через 52 нед развитие ремиссии (отсутствие болезненных и припухших суставов) отмечено у 32,5% пациентов, леченных ЭТЦ и МТ, и у 28,1% пациентов, получавших монотерапию МТ (p=0,522).

Однако в исследовании **STREAM** [26] не обнаружено достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получающих стандартные БПВП в рамках рутинной клинической практики, и пациентов, получавших контролируемую монотерапию МТ или комбинированную терапию МТ и АДА.

Примечательно, что раннее назначение других противовоспалительных препаратов (короткий курс в виде монотерапии), таких как ГК [27–29] и ИНФ [30], не предотвращало прогрессирование НДА в РА, а эффект АБЦ [31] сходен с таковым у МТ (исследование ADJUST).

Несмотря на противоречивость результатов, в настоящее время МТ является единственным препаратом, на фоне лечения которым отмечено снижение риска развития и прогрессирования РА на самых ранних стадиях заболевания.

В соответствии с рекомендациями ***«у пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naive), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП»*** **(пункт 6)**. Следует еще раз подчеркнуть, что во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности фармакотерапии РА, единственным стандартным БПВП, с монотерапией которым сравнивалась эффективность других методов лечения раннего РА, являлся именно МТ. Другие стандартные БПВП – ЛЕФ и СУЛЬФ – рассматривается в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к назначению МТ **(пункт 5)**. Однако контролируемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии ЛЕФ и СУЛЬФ при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», отсутствуют. В то же время данные метаанализов подтвердили эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [32–34]. Рассмотрим основные исследования, касающиеся доказательной базы этой рекомендации (табл. 3).

В открытое «стратегическое» исследование **DREAM** (**D**utch **R**h**E**umatoid **A**rthritis **M**onitoring) [35, 36] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 нед) активным (индекс DAS28 в среднем 5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28 >2,6) в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28 <2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% соответственно. Через 6 мес хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 57,6% пациентов, умеренный – у 28,3% пациентов, через 12 мес – у 67,9 и 23,9% пациентов соответственно. Высокая активность через 6 мес сохранялась только у 4,2% пациентов, а через 12 мес – у 2,3%. Отсутствие эффекта в эти сроки отмечено у 14,1 и 8,2% больных соответственно. Ремиссия по критериям ACR/EULAR (2010) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения было 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% больных на фоне монотерапии МТ, у 22,6% получающих комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ и 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28 <2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%), и только у 16,6% больных, получающих МТ + ингибиторы ФНОα. Низкие дозы ГК (<10 мг/сут) получали менее 6% пациентов.

В исследовании S. Bosello и соавт. [37], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг/нед) и, при необходимости (DAS44 >2,4), комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНОα. Через 12 мес ремиссии или низкой активности достигли 60,3% больных на монотерапии МТ (24,8% по критериям ACR/EULAR) и 39,7% на комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНОα. Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало терапии (<3 мес от начала болезни).

В РПКИ **CAMERA-II** (**C**omputer **A**ssisted **M**anagement in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [38]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: МТ + ПРЕД и МТ + ПЛ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70/56/27% пациентов первой группы и у 66/43/26% пациентов второй группы (p>0,05).

Таблица 3 Эффективность монотерапии и комбинированной терапии МТ по данным стратегических исследований при раннем РА

Источник (исследование)	Протокол (число больных)	Результаты	
		эффективность, %	динамика активности
Vermeer M. et al. [35] (DREAM)	(n=534) Монотерапия МТ *при DAS28* ≥2,6: МТ+СУЛЬФ *при DAS28* ≥2,6 МТ+ингибиторы ФНОα	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) 59,3 – монотерапия МТ 22,6 – МТ+СУЛЬФ 5,7 – МТ+ингибиторы ФНОα	
Bosello S. et al. [37]	(n=121) Монотерапия МТ *при DAS* >2,4 МТ + ингибиторы ФНОα	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) Ремиссия – 46,3 • Монотерапия МТ – 60,3 • МТ+ингибиторы ФНОα – 39,7	
Montecucco C. et al. [39]	МТ (n=110) МТ+ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28 <2,6 27,8 vs 44,8 (p=0,02) SDAI 16 vs 30,8 (p=0,01)	
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	ПЛ+МТ (n=119) ПРЕД+МТ (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28 <2,6 61 vs 72 (p=0,089) ACR20: 66 vs 70 (p=0,45) ACR50: 43 vs 56 (=0,037) ACR70: 26 vs 27 (p=0,82)	
Mottonen T. et al., Rantalaiho V. et al. [55–58] (FIN-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК СУЛЬФ± ГХ 2 года (n=195) 5 лет (n=160) 11 лет (n=138)	 ACR: 37 vs 18 (p=0,003) DAS28: 68 vs 41 (p<0,001) ACR: 28 vs 22 (нд) ACR: 27 vs 19 (p=0,017)	 DAS28: 2 vs 3,13 (p=0,005) DAS28: 2,28 vs 2,8 (p=0,048) DAS28: 2,5 vs 2,8 (нд)
Hertland M.L. et al. [59–61] (CIMESTRA)	МТ+ЦсА+в/с ГК (n=80) МТ + в/с ГК (n=80) 1 год 2 года 5 лет	 ACR: 35 vs 28 (нд) ACR: 41 vs 35 (нд) ACR: 60 vs 52 (нд) DAS28: 80 vs 76 (нд)	 DAS28: 2,1 vs 2,4 (нс) DAS28: 2,0 vs 2,2 DAS28: 1,84 vs 1,95
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al.; Markusse I.M. et al. [62–64] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) протокол COBRA (n=121) МТ+ИНФ (n=121) 1 год 10 лет	 DAS44: 50 vs 46 vs 57 vs 56 (нд) Безлекарственная ремиссия: 14 vs 15 vs 15 vs 14 (нд)	
Leirisalo-Repo M. et al. [65]; Rantalaiho V. et al. [66] (NEO-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК (n=49) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК+ИНФ (n=50) 2 года 5 лет	 ACR: 66 vs 53 (нд) DAS28: 82 vs 83 (нд) ACR: 60 vs 61 (нд) DAS28: 84 vs 89 (нс)	
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	МТ+АДА+ в/с ГК (n=91) МТ+в/с ГК+ПЛ (n=89)	Через 1 год ACR/EULAR (Boolean): 48 vs 30 (p=0.014) DAS28 <3,2: 74 vs 49 (p=0,0008) DAS28 <2,6: 74 vs 49 (p=0,001) SDAI <3,3: 57 vs 36 (p=0,007)	 DAS28-СРБ: 2,0 vs 2,6 (p=0,009)
Nan J.R. et al. [68] (IDEA)	МТ+ИНФ (n=55) МТ+в/в МП (n=57)	Через 78 нед DAS44: 47,7 vs 50 (нд) DAS28: 54,3 vs 65,3 (нд) ACR/EULAR: 15,7 vs 15,9 (нд) SDAI: 37,6 vs 49,4 (нд)	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-LIGHT)	МТ+ПРЕД 60 мг+СУЛЬФ (n=81) МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	Через 26 нед DAS44: 49 vs 41 (нд) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16 vs 20% (нд)	 DAS28: 1,62 vs 1,78 (нд)
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	МТ+ЭТЦ (сразу) (n=244) МТ+СУЛЬФ+ГХ (сразу) (n=132) МТ→ЭТЦ (step-up) (n=255) МТ→СУЛЬФ+ГХ (step-up) (n=124)	56,5 59,1 52,9 56,5 (p>0,05 во всех случаях)	

Примечание. ЦсА – циклоспорин А, в/с – внутрисуставной, нд – различия недостоверны.

Таблица 4 Эффективность комбинированной терапии ГИБП и МТ по сравнению с монотерапией МТ при раннем РА по данным РПКИ фазы III–IV

Источник (исследование)	Группы	Эффективность по DAS28, % <2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)	Эффект по ACR20/50/70, %	Ремиссия по критериям ACR/EULAR Boolean	SDAI
		ИНФ				
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)		12 мес				
	ПЛ + МТ (n=240)	15,0		53,5/32,1/21,2		
	ИНФ 3 мг + МТ (n=302)	21,2 (p=0,065)		62,4/45,6/32,5		
	ИНФ 6 мг + МТ (n=300)	31,0 (p<0,001)		66,2/50,4/37,2		
		АДА				
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)		12 мес				
	ПЛ + МТ (n=257)	21		63/46/28		
	АДА 40 мг (n=268)	23		54/41/26		
	АДА 40 мг + МТ (n=268)	43 (p<0,001)		73/62/46		
Bejarano V. et al. [43] (PROWD)	ПЛ + МТ (n=73)	36,1				
	АДА 40 мг + МТ (n=75)	48,0 (p=0,145)				
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	ПЛ + МТ (n=517)	17	26	57/34/17		30
	АДА 40 мг + МТ (n=515)	34 (p<0,001)	47 (p<0,001)	70/62/35		48
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	ПЛ + МТ (n=85)	29,5		67,6/47,7/26,8		
	АДА 40 мг + МТ (n=87)	47,9 (p=0,021)		79,0/63,8/48,0		
Takeuchi T. et al. [42] (HOPEFUL-1)	ПЛ+МТ (n=163)	14,4	31,3	54,6/38,7/22,7		
	АДА 40 мг + МТ (n=163)	31,0	13,5	75,4/64,3/47,4		
Burmester G. et al. [46] (CONCERTO)	МТ 2,5 мг + АДА	28	43			11
	МТ 5 мг + АДА	32	44			22
	МТ 10 мг + АДА	37	57			28
	МТ 20 мг + АДА	45	69			30
		ГЛМ				
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ (n=160)	28,1		49,4/29,4/15,6		
	ГЛМ 50 мг + МТ (n=159)	38,4		61,6/40,3/23,9		
	ГЛМ 100 мг + МТ (n=159)	37,7		61,6/36,5/29		
	ГЛМ 100 мг + ПЛ (n=159)	25,2 (p>0,05)		82/37,2/13,8		
		ЭТЦ				
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	ПЛ + МТ (n=263)	28	41			
	ЭТЦ 50 мг + МТ (n=256)	50 (p<0,001)	64 (p<0,0001)			
		АБЦ				
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	ПЛ + МТ (n=253)	23,3		Н.д./42,3/27,2		
	АБЦ + МТ (n=256)	41,4 (p<0,001)		Н.д./57,4/42,6		
		РТМ				
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	ПЛ + МТ (n=232)	13	20	64/42/25		
	РТМ 500 мг + МТ (n=239)	25 (p<0,001)	40	77/59/42		
	РТМ 1000 мг + МТ (n=244)	31 (p<0,001)	43	80/65/47		
		ТЦЗ				
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + МТ (n=287)	15,0		65,2/43,2/25,4	10	16,4
	ТЦЗ 4 мг + МТ (n=288)	31,9		73,6/47,9/34,7	16,7	22,6
	ТЦЗ 8 мг (n=292)	38,7		70,2/47,6/30,1	14,2	22,6
	ТЦЗ 8 мг + МТ (n=290)	44,8 (p<0,0001 по сравнению с монотерапией МТ во всех случаях)		74,5/56,9/38,6	18,4	28,5

Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинированной терапии МТ + ГК (38%), чем МТ + ПЛ (19%; p=0,002). Частота ремиссии составила 72 и 61% (p>0,05), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; p<0,001). Комбинированная терапия МТ + ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении ЦсА и ингибиторов ФНОα (16% против 42%; p<0,001), а также необходимость в переключении с перорального приема МТ на подкожное его введение (22% против 50%; p<0,001) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование C. Montecucco и соавт. [39] вошло 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ, еще 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес

низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов независимо от применения ПРЕД: у 75,5% на монотерапии МТ и у 80,2% на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД (p=0,44). Однако частота ремиссии (DAS28 <2,6) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД (44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; p=0,02). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно (p=0,01).

В рекомендациях констатируется, что ***«если при применении стратегии "первой линии" цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП»*** **(пункт 8)**.

Изучению сравнительной эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА посвящено несколько широкомасштабных РПКИ фазы III (табл. 4). Критериями включения пациентов были длительность РА <2 лет, DAS28 >3,2, увеличение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (СРБ), обнаружение ревматоидного фактора (РФ) и/или АЦЦП или эрозий при рентгенологическом исследовании суставов, отсутствие приема МТ и других стандартных БПВП. Во всех протоколах лечение МТ начинали с дозы 7,5 мг/нед с быстрой (в течение 8 нед) эскалацией дозы до 20 мг/нед.

В многоцентровом международном РПКИ **ASPIRE** (**A**ctive Controlled **S**tudy of **P**atients Receiving **I**nfliximab for Treatment of **R**heumatoid Arthritis of **E**arly Onset) [40] пациенты с ранним РА были рандомизированы в одну из трех групп: ИНФ 3 мг/кг в сочетании с МТ, ИНФ 6 мг/кг + МТ и ПЛ + МТ. У пациентов, получавших ИНФ в дозе 6 мг/кг, отмечалась более высокая частота ремиссий (p<0,001), в то время как при применении ИНФ в дозе в дозе 3 мг/кг различия с монотерапией МТ были статистически не достоверны (p=0,065).

В РПКИ **PREMIER** [41] у пациентов с ранним РА сравнивалась эффективность монотерапии АДА (40 мг 1 раз в 2 нед), монотерапии МТ (7,5–20 мг в неделю) и комбинированной терапии АДА и МТ. Ремиссия через 1 год отмечена у 43% пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, у 23% на монотерапии АДА и у 21% на монотерапии МТ, а через 2 года – у 49, 25 и 25% пациентов соответственно. Комбинированная терапия АДА и МТ была эффективнее монотерапии АДА и монотерапии МТ (p<0,001), в то время как эффективность монотерапии АДА и монотерапии МТ не различались (p>0,05).

В исследовании **HOPEFUL**-1 (Adalimumab, a **H**uman anti-TNF monoclonal antibody, **O**utcome study for the **P**ersistent **EF**ficacy **U**nde a**L**location to treatment strategies in early RA) пациенты получали комбинированную терапию АДА и МТ или монотерапию МТ [42]. Особенностью протокола являлось применение очень низкой дозы МТ (6–8 мг/нед). Эффективность комбинированной терапии АДА и МТ была достоверно выше, чем монотерапии МТ, по всем параметрам эффективности терапии, включая частоту ремиссии по DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI и CDAI.

Исследование **GO-BEFORE** – многоцентровое РПКИ, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ [47]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: МТ + ПЛ (группа 1), ГЛМ 100 мг + ПЛ (группа 2), ГЛМ 50 мг + МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг + МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед, подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед эффективность терапии (ACR50) в группе 1 (29,4%) не отличалась от групп 3 и 4 (38,4%; p=0,053). Различий в эффективности между монотерапией МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно (p>0,05). Отмечена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%; p=0,028).

В исследовании **AGREE** [49] установлено, что комбинированная терапия АБЦ + МТ превосходит по эффективности монотерапию МТ, в том числе по частоте развития ремиссии по критериям EULAR, эффекту по критериям ACR и значимому улучшению индекса HAQ. Через 2 года число пациентов, достигших ремиссии (DAS28 <2,6), увеличилось по сравнению с первым годом с 26,9 до 44,5%, с низкой активностью (DAS28 <3,2) – с 43,2 до 60,4%, а с эффектом по ACR70 – с 31,7 до 49,8%.

Изучению эффективности РТМ при раннем РА посвящено РПКИ **IMAGE** (**I**nternational study in **M**ethotrexate n**AI**ve subjects investi**G**ating Rituximab **E**fficacy) [52]. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ + ПЛ, РТМ500 + МТ и РТМ1000 + МТ. Через 52 нед эффективность терапии в группах пациентов, получавших РТМ, была достоверно выше, чем в группе монотерапии МТ, по всем основным клиническим параметрам. Анализ результатов двухлетнего наблюдения свидетельствует о длительном сохранении и нарастании эффективности комбинированной терапии РТМ и МТ по сравнению с монотерапией МТ.

В РПКИ **FUNCTION** включено 1157 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на 4 группы: комбинированная терапия ТЦЗ 8 мг/кг + МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг, комбинированная терапия ТЦЗ 4 мг/кг + МТ и монотерапия МТ [53]. Установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ в дозах 8 и 4 мг/кг с МТ эффективнее монотерапии МТ по всем анализируемым параметрам эффективности.

Таким образом, более высокая эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ не вызывает сомнения. В то же время, по данным метаанализа [54] 15 РПКИ, включавших 4200 пациентов, посвященного сравнению эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ и ГИБП (ИНФ, АДА, ЭТЦ) при раннем РА (длительность <3 лет), оказалось, что по ACR20/50/70 эти варианты лечения в одинаковой степени превосходят по эффективности монотерапию МТ: отношение шансов (ОШ) 3,08 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–10,43] – при использовании комбинации МТ и БПВП и ОШ 8,61 (95% ДИ 3,55–20,86) – при лечении ингибитором ФНОα в сочетании с МТ. Отмечено замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов через год у больных РА как при сочетанном применении МТ и стандартных БПВП, так и при лечении ингибиторами ФНОα в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ: -1,2% (95% ДИ от -1,36 до -1,01%) и -0,84% (95% ДИ от -1,23 до -0,45%) соответственно. Данные о сходной эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ + ГИБП или монотерапии МТ в комбинации с ГК при очень раннем РА подтверждены в серии недавних исследований (см. табл. 3).

В «стратегическое» исследование **BeST** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед) активным РА [62]. Больные были разделены на 4 группы: 1-я – последовательная монотерапия МТ, затем СУЛЬФ, затем ЛЕФ и ИНФ в комбинации с МТ; 2-я – «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ИНФ и МТ; 3-я – комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПРЕД (протокол COBRA); 4-я – индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAΘ44 †2,4), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (1-я группа по сравнению с 3-й – p=0,004; 1-я по сравнению с 4-й – p=0,001). Однако уже через 2 года лечения низкая активность (DAS44 <2,4) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой: соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов (p>0,05) [63]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – безлекарственная ремиссия. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии не отмечено [64].

В многоцентровом РПКИ **NEO-RACo** [65, 66] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПЛ. Через 24 мес частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% (p=0,08), а длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно (p=0,4). Прогрессирование деструкции суставов (счет Шарпа) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й (+1,4; p=0,05).

Исследование **OPERA** (**OP**timised treatment algoritm in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis) [67] было посвящено изучению эффективности комбинированной терапии АДА + МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП. В исследование были включены пациенты с очень ранним (<6 мес) РА, которые были рандомизированы на две группы: МТ + ПЛ и МТ + АДА. У пациентов, получавших монотерапию МТ, допускалось добавление СУЛЬФ и ГХ в стандартных дозах при DAS28 >3,2 через 3 мес. Особенностью протокола была возможность проведения внутрисуставных инъекций триамцинолона в припухшие суставы (максимально 4 сустава и не более 4 мл за визит). Ранее, по данным той же группы авторов (исследование **CIMESTRA** – **CI**closporine, **ME**thotrexate and intraarticular **ST**erroid in early **R**heumatoid **A**rthritis), у пациентов с ранним РА агрессивная монотерапия МТ в комбинации с внутрисуставным введением триамцинолона позволяет эффективно контролировать активность заболевания и тормозит прогрессирование деструкции суставов в течение 5 лет наблюдения [59–61] (см. табл. 3). Через 12 мес частота развития низкой активности (DAS <3,2) в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила соответственно 81 и 84% (p>0,05). Однако частота ремиссии

Таблица 5 Эффективность «раннего» и «отсроченного» назначения ГИБП и стандартных БПВП, у пациентов, получающих терапию МТ

Исследование (источник)	Группы	Ремиссия (DAS28 <2,6), %
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	*Первый этап:*	*1 год:*
	ЭТЦ+МТ (n=263)	50
	ПЛ+МТ (n=256)	28
	Второй этап:	*2 года:*
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=108)	57
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ (n=108)	50
	МТ/ЭТЦ (n=88)	58
	МТ/МТ (n=94)	35
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	*Первый этап:*	*12 нед:*
	АДА + МТ	36,4
	ПЛ+МТ	12,5
	Второй этап:	*52 нед:*
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
	ПЛ-МТ/АДА-МТ	39,4
Takeuchi T. et al. [42]; Yamanaka H. et al. [71] (HOPEFUL-1)	*Первый этап:*	*26 нед:*
	АДА+МТ (n=163)	31
	ПЛ+АДА (n=163)	14,4
	Второй этап:	*52 нед:*
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
	ПЛ+МТ/АДА+МТ	37,4

Таблица 6 Сравнение эффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП у пациентов, получающих терапию МТ, в исследовании TEAR [50]

Группы	Значения DAS28		Ремиссия (DAS28 <2,6), %*
	исходно	102 нед*	
ЭТЦ+МТ (n=244)	5,8±1,1	3,0±1,4	56
МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132)	5,8±1,1	2,9±1,5	59
МТ/МТ+ЭТЦ (n=255)	5,8±1,1	3,0±1,4	52,9
МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124)	5,8±1,1	2,8±1,3	56,5

Примечание. * – p>0,05 во всех случаях.

(DAS28 <2,6, SDAI <3,3 и по критериям ACR/EULAR) была достоверно выше в группе комбинированной терапии АДА + МТ, чем монотерапии МТ, и составила 49% против 74% (p<0,0011), 40% против 63% (p=0,0028) и 31% против 48% (p=0,02).

В 78-недельном многоцентровом РПКИ **IDEA** (The **I**nfliximab as In**D**uction Therapy in **E**arly Rheumatoid **A**rthritis) [68] пациенты были рандомизированы на две группы: 57 получали МТ + ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию 250 мг метилпреднизолона (МП). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ + ИНФ была выше, чем МТ + МП (DAS44 ремиссия 18,3% против 7,1%; p=0,09), то уже через 14 нед (31% против 34,8% соответственно; p=0,161) и в конце исследования, через 78 нед (50% против 47,7% соответственно; p=0,7), эти различия отсутствовали. Сходные данные при использовании для оценки эффективности терапии других критериев ремиссии (DAS28, SDAI, ACR/EULAR), а также индексы HAQ и RAQoL. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, получавших ИНФ, у 25% отмечена стойкая ремиссия, позволившая отменить этот ингибитор ФНОα.

Принципиальное значение имеют данные нескольких РКИ и «стратегических» исследований, свидетельствующих о том, что «step-up» терапия (пошаговая интенсификация лечения) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни (табл. 5, 6).

В многоцентровое международное РПКИ **COMET** (**CO**mbination of **MET**hotrexate and etanercept) [48, 49] включены пациенты с ранним активным (92% DAS28 >5,1) РА, не получавших МТ. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациенты были рандомизированы на две группы. В первую вошли пациенты, получавшие ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ (стартовая доза 7,5 мг/нед), а во вторую – только МТ. В зависимости от эффекта (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов) доза МТ в обеих группах увеличивалась до 20 мг/нед в течение 8 нед. Продолжительность этой фазы исследования составила 52 нед. К окончанию первой фазы исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ + МТ, и у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ (p<0,0001), а низкая активность – соответственно у 64 и 41% пациентов (p<0,001). Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR имел место у 94% получавших комбинированную терапию и 80% пациентов, получавших монотерапию (p<0,001). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12-й неделе, у 94% эффект сохранялся и через 24 нед. При этом среди пациентов, не ответивших на комбинированную терапию через 12 нед, у 54% развился хороший/умеренный эффект по критериям EULAR через 24 нед, а у 27% – клиническая ремиссия. Среди пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования имело место у 80% в группе комбинированной терапии и у 59% получавших монотерапию МТ (p<0,0001). На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты группы I продолжали получать комбинированную терапию ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы II получали монотерапию ЭТЦ вместо комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ); пациенты группы III – комбинированную терапию ЭТЦ и МТ вместо монотерапии МТ (МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы IV продолжали получать монотерапию МТ (МТ/МТ). Через 2 года частота ремиссии (DAS28 <2,6) была выше у пациентов групп I (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и III (МТ/ЭТЦ-МТ), чем в группе IV (МТ/МТ); p<0,01. Однако достоверных различий в отношении эффективности между пациентами с ранним (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и отсроченным (МТ/ЭТЦ-ММ) назначением ЭТЦ не отмечено. Число пациентов, у которых имели место все три компонента ремиссии (DAS28 <2,6, отсутствие рентгенографического прогрессирования деструкции суставов и нормальные значения индекса HAQ), было сходным в первых трех группах (39; 32 и 36% соответственно) и выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ (18%).

Сходные данные были получены в исследовании **GUEPARD** (французский акроним **GU**erir la **P**oly**A**rthrite **R**humatoide **D**ebutante – Cure early RA) [70]. Пациенты с ранним активным РА (длительность заболевания ≤6 мес, DAS28 ≥5,1) были рандомизированы на две группы: монотерапия МТ и комбинированная терапия МТ + АДА. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (максимальная доза 20 мг/нед) пациентам назначали АДА. Через 12 нед эффективность терапии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако через 52 нед эти различия нивелировались. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по динамике деструкции суставов.

В РПКИ **HOPEFUL-1** после завершения первой фазы исследования [42] все пациенты продолжали получать комбинированную терапию МТ + АДА в течение последующих 26 нед [71]. Различий по эффективности между пациентами, получавшими «раннюю» и «отсроченную» терапию АДА на фоне МТ, не выявлено.

Особый интерес представляет РКИ **TEAR** (**T**reatment of **E**arly **A**ggressive **RA**), целью которого было сравнение эффективности «тройной» терапии стандартными БПВП (МТ + СУЛЬФ + ГХ) и комбинированной терапии ЭТЦ + МТ у пациентов с ранним РА [50] (см. табл. 6). Пациенты с ранним (3,6 мес) активным РА были рандомизированы на 4 группы: МТ + ЭТЦ; тройная терапия БПВП; эскалационная терапия (МТ, затем ЭТЦ) и эскалационная терапия (МТ, затем тройная терапия стандартными БПВП). Интенсификация лечения проводилась в тех случаях, когда через 6 мес монотерапии МТ индекс DAS28 был >3,2. Через 2 года статистически достоверных различий в отношении эффективности терапии в сравниваемых группах выявлено не было. Только скорость развития эффекта была выше у пациентов, получавших вначале МТ + ЭТЦ или МТ и тройную терапию БПВП (p<0,0001 в обоих случаях). Раннее назначение комбинированной терапии ЭТЦ + МТ ассоциировалось с более выраженным подавлением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с комбинированной терапий МТ и стандартными БПВП (p=0,018), независимо от времени назначения (раннее или отсроченное) препаратов. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что примерно 30% пациентов, включенных в исследование, хорошо отвечают на монотерапию МТ и не нуждаются в эскалации терапии. Принципиальное значение имеет тот факт, что эффектив-

ность терапии через 104 нед у пациентов, ответивших на монотерапию МТ, была сходной с таковой у пациентов, получавших тройную терапию МТ + СУЛЬФ + ГХ или МТ + ЭТЦ [72].

Представляет интерес РКИ **Swefot** (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ + ГХ и комбинированной терапии МТ + ИНФ у пациентов с ранним РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ [73, 74]. В исследование вошли пациенты с ранним РА (длительность заболевания <1 года), которым был назначен МТ (доза до 20 мг/нед). Через 3–4 мес пациенты, достигшие низкой активности РА (DAS28 >3,2), были рандомизированы на две группы: СУЛЬФ 2 г/сут и ГХ 400 мг/сут (группа А) и ИНФ 3 мг/кг (группа Б). Через 12 мес эффективность терапии в группе Б была достоверно выше, чем в группе А. Эффект по ACR20 имел место у 42 и 28% больных (p=0,02), по ACR50 – у 48 и 34% (p=0,02), по ACR70 – у 28 и 15% пациентов (p=0,01) соответственно. При этом хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 47% пациентов, получавших МТ + ИНФ, и только у 32% больных, леченных МТ и стандартными БПВП (p=0,01), а хороший/умеренный эффект – у 71 и 51% пациентов соответственно (p=0,02). Однако через 2 года наблюдения достоверных различий эффективности в сравниваемых группах отмечено не было. Число пациентов с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR в группе А через 18 мес составило 29%, а через 24 мес – 31%, в группе В – 38 и 40% (p>0,05). Несмотря на отсутствие достоверных клинических различий в эффективности, выраженность деструкции суставов была существенно ниже у пациентов, получавших ИНФ (4,0), чем БПВП (7,23; p=0,009).

С нашей точки зрения, в рекомендации 8 отсутствует важный раздел, касающийся **оптимизации терапии МТ с использованием подкожной формы препарата** [6, 75]. Установлено, что биодоступность инъекционно вводимого МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [76–79]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед при приеме таблеток его биодоступность составляет 0,64 от таковой при парентеральном введении [75]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности инъекционной формы МТ по сравнению с таблетированным МТ [80–92]. Рассмотрим материалы некоторых из них.

R.K. Moitra и соавт. [80] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 пациентов, которые ранее получали таблетированный МТ в течение 30,3 мес (от 3 до 135 мес). В группе пациентов (44%), у которых парентеральное назначение МТ было связано с недостаточной эффективностью его таблетированной формы, у 47,7% отмечено нарастание клинического эффекта и снижение СОЭ. У пациентов, которым МТ был назначен парентерально из-за плохой переносимости (28,7%), у 72,4% отмечено исчезновение НР.

Принципиальное значение имеют данные многоцентрового РПКИ, в которое было включено 384 пациента с активным (средний индекс DAS28 >6,0) ранним (2,0–3,5 мес) РА, не получавших ранее МТ [86]. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен перорально МТ (15 мг/нед), во вторую – подкожно МТ (15 мг/нед). Через 16 нед пациентам с неэффективностью таблетированного МТ (отсутствие эффекта по ACR20) назначали МТ подкожно в той же дозе (15 мг/нед), а пациентам, не ответившим на подкожное введение МТ, увеличивали дозу препарата до 20 мг/нед. Установлено, что вводимый подкожно МТ более эффективен, чем таблетированная форма препарата. Через 24 нед эффект по ACR20 отмечен у 78% пациентов, получавших МТ подкожно, и у 70% принимавших таблетированную форму (p<0,05), а по ACR70 – у 41 и 33% пациентов соответственно (p<0,05). Различия в эффективности подкожной и таблетированной форм МТ были достоверны уже через 16 нед (85% против 78%; p<0,05). Через 16 нед только 52 (14%) пациента были расценены как не ответившие на терапию подкожно вводимым МТ. Эффект по ACR20 отмечен у 30% пациентов, принимавших МТ перорально (15 мг/нед), после «переключения» на подкожное его введение (также 15 мг/нед). Увеличение дозы подкожно вводимого МТ с 15 до 20 мг/нед позволило добиться эффекта по ACR20 у 23% пациентов, у которых отсутствовал эффект при приеме таблетированного МТ.

Эффективность «переключения» с перорального приема на подкожное введение МТ подтверждена в исследовании CAMERA [87]. Напомним, что CAMERA представляет собой двухлетнее рандомизированное открытое проспективное исследование, план которого соответствовал стратегии «Лечение до достижения цели», а именно – назначение МТ перорально (7,5 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы (по 5 мг/нед) до достижения клинической ремиссии или максимальной дозы (30 мг/нед). Ремиссия определялось при ЧПС=0, и наличии двух из следующих критериев: ЧБС<5, СОЭ<20 мм/ч, ВАШ<20 мм. Если на фоне приема максимально переносимой дозы перорального МТ не удавалось достигнуть ремиссии, пациентам назначался МТ подкожно в той же дозе. Среди 151 пациента, включенного в исследование, 57 нуждалось в назначении подкожной формы МТ (в 21 случае в связи с НР, в 35 случаях – из-за недостаточной эффективности). До назначения подкожной формы МТ значение индекса DAS28 в целом по группе составило 3,9, ЧБС – 4, ЧПС – 4, средняя доза перорально принимаемого МТ – 28 мг/нед. Через 1 мес после «переключения» с таблетированной формы МТ на подкожную у пациентов отмечено снижение индекса DAS28 (в среднем на 0,3 единицы; p<0,05). Это не зависело от того, назначался ли МТ подкожно из-за НР или из-за недостаточной эффективности таблетированного МТ. Индекс DAS28 продолжал снижаться на 0,5 единицы в течение последующих 4 мес лечения (p<0,01). При этом у 63% пациентов этот эффект был более выражен, чем в предшествующий период на фоне приема таблетированного МТ. Примечательно, что при неэффективности подкожной формы МТ назначение ЦсА не приводило к достоверной положительной динамике активности заболевания.

B. Hameed и соавт. [85] наблюдали две группы пациентов с РА. В первую вошли 40 пациентов (32 – позитивные по РФ, у 15 из них выявлялись эрозии в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ сохранялась активность РА. При назначении МТ подкожно в той же дозе у пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА (p<0,006). Во вторую группу вошли 68 пациентов (48 серопозитивных по РФ, 28 – с эрозиями в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ развились гастроэнтерологические НР. При «переключении» на подкожное введение МТ отмечено выраженное

Таблица 7 Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГИБП

Источник (исследование)	Протокол	Результаты
Bathon J.M. et al. [100]; Genovese M.C. et al. [101] (ERA)	ПЛ + ЭТЦ (25 мг 2 раза в неделю) ПЛ + МТ (средняя доза 19 мг/нед)	ACR20: 72% vs 59% ACR50: 49% vs 42% ACR70: 29% vs 24% (p>0,05 во всех случаях)
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ + МТ ПЛ + АДА	DAS28 <2,6: 21% vs 23% ACR20: 63% vs 54% ACR50:46% vs 41% ACR70: 28% vs 26% (p>0,05 во всех случаях)
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ ПЛ + ГЛМ	DAS28 <2,6: 28,1% vs 25,2% ACR20: 49% vs 82% ACR50: 29% vs 37,1% ACR70: 15,6% vs 13,8% (p>0,005 во всех случаях)
Jones G. et al. [113] (AMBITION)	ПЛ + ТЦЗ 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 34% vs 12% ACR20: 70% vs 53% ACR50: 44% vs 34% ACR70: 28% vs 12%
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + ТЦЗ 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 38,7% vs 15% (p<0,0001) ACR20: 70,2% vs 65,2% ACR50: 47,6% vs 43,2% ACR70: 30,1% vs 25,4% (p>0,05 во всех случаях) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 14,2% vs 10% (p>0,05) SDAI<3,3: 22,6% vs 16,4% (p>0,05)

снижение индекса DAS28 (с 4,1 до 3,0; p=0,0001) при отсутствии гастроэнтерологических НР. Развитие ремиссии отмечено у 15 из 108 пациентов.

По данным исследования **CATCH** (**C**anadian Early **A**r**T**hritis **C**o**H**ort), назначение МТ подкожно при раннем РА в качестве первого БПВП ассоциируется с более выраженным снижением индекса DAS28 в течение первого года лечения (p<0,01), чем прием таблетированного МТ [91].

Все эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения парентеральной (подкожной) формы МТ в отношении не только улучшения исходов РА [6, 16, 75, 93, 94], но и снижения стоимости фармакотерапии, в том числе за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [95–98].

Ни для одного ГИБП (за исключением ТЗЦ) не была продемонстрирована более высокая эффективность монотерапии по сравнению с монотерапией МТ [99] (табл. 7). МТ повышает эффективность ингибиторов ФНОα (ИНФ и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности этих моноклональных антител [46, 102]. Наряду с материалами РПКИ, данные открытых наблюдательных исследований [103, 104] и национальных регистров [105–111], а также их метаанализ [112] свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНОα по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Имеется только два исследования, в которых установлено, что монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [113, 114], но исследование японских авторов было открытым, а МТ использовался в низкой дозе [114]. У пациентов, резистентных к МТ, монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия АДА (исследование ADACTA), по крайней мере в отношении отдельных клинических параметров активности РА [115]. Однако недавно было показано, что при раннем РА **только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ,** в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [53]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказалось эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6). При этом, как уже отмечалось, поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления [116]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ + МТ, по сравнению с монотерапией ТЗЦ, получены в исследовании SURPRISE [117]. Имеются предварительные данные о том, что у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [118]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ТЦЗ по некоторым важным параметрам была выше, чем монотерапии ТЦЗ [119].

Все это вместе взятое послужило основанием рекомендовать использовать все ГИБП (включая ТЦЗ) не в виде монотерапии, а в комбинации с МТ, если нет серьезных оснований для отмены МТ.

Согласно **пункту 12** рекомендаций ***«у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП»***.

Согласно материалам недавно опубликованных обзоров и метаанализов открытых и контролируемых исследований (табл. 8), у пациентов, достигших ремиссии на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНОα и МТ, ремиссия может сохраняться на фоне монотерапии только МТ или при применении более низких доз ГИБП, особенно при раннем РА [120–122].

Таблица 8 Эффективность поддерживающей терапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ + ГИБП у пациентов с ранним РА

Источник (исследование)	Протокол	Результаты	
Smolen J.S. et al. [123]; Kavanaugh A. et al. [124] (OPTIMA)	ПЛ + МТ АДА + МТ	DAS28-СРБ <3,2: 81% vs 91% (p=0,04) SDAI<11: 84% vs 92% (p=0,07) DAS28-СРБ <2,6: 66% vs 86% (p=0,001) SDAI<3,3: 51% vs 62% (p=0,1)	
Smolen J.S. et al. [128] (PRESERVE*)	ЭТЦ50 + МТ ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ	DAS28 <3,2: 82,6% vs 79% vs 42,6% (p=0,001) DAS28 <2,6: 66,7% vs 57,2% vs 25,9% SDAI<11: 83,6% vs 82,0 vs 54,3% SDAI<3,3: 37,8 vs 31,3 vs 11,7 Эффект по критериям ACR: ACR20: 75,5% vs 74,6% vs 48,7% ACR50: 62,5% vs 57,2% vs 25,9% ACR70: 35,5% vs 31,3% vs 11,2% p<0,001 во всех случаях при сравнении ЭТЦ + МТ и ПЛ + МТ Эффект по критериям EULAR: Хороший: 77% vs 75,6% vs 39% Умеренный/хороший: 90,5% vs 88% vs 61,9% HAQ<0,5: 59,7% vs 53,2% vs 41,6%	
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	АДА + МТ ПЛ + МТ Через 24 нед все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующих 24 нед	24 нед DAS28 <2,6: 47,9% vs 29,5% (p=0,021) ACR20: 79% vs 67,6% (p=0,01) ACR50: 63,8% vs 48,7% (p=0,049) ACR70: 48% vs 26,8% (p=0,006)	48 нед 42,4% vs 36,8% (p=0,47) 66,0% vs 74,9% (p=0,21) 52,6% vs 51,4% (p=0,88) 40,5% vs 34,0% (p=0,40)
Emery P. et al. [126, 127] (PRIZE)	ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ ПЛ	DAS28 <2,6: 63% vs 38,5% vs 23,1% (p_{1-2}=0,0001; p_{1-3}=0,001; p_{2-3}=0,05) DAS28 <3,2: 88,9% vs 69,2% vs 46,2% (p_{1-2}=0,0086, p_{1-3}=0,001, p_{2-3}=0,0084) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 67,7% vs 46,0% vs 22,6% (p_{1-2}=0,0001; p_{1-3}=0,0001, p_{2-3}=0,0066) ACR50: 79,4% vs 74,5% vs 49,2% (p_{1-2}=0,5, p_{1-3}=0,0005, p_{2-3}=0,0036 ACR70: 73,0% vs 61,9% vs 40% (p_{1-2}=0,1, p_{1-3}= 0,0002, p_{2-3}=0,01	
Horslev-Petersen K. et al. [125] (OPERA)	МТ + ПЛ МТ + АДА Через год все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующего года	Через 1 год DAS28-СРБ <3,2: 76% vs 80% (p=0,65) DAS28-СРБ <2,6: 49% vs 74% (p=0,001) CDAI<2,8: 41% vs 61% (p=0,01) SDAI<3,3: 36% vs 57% (p=0,007) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 28 суставов): 30% vs 48% (p=0,017) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 40 суставов): 30% vs 48% (p=0,017)	Через 2 года 84% vs 83% (p=1,0) 69% vs 66% (p=0,79) 55% vs 57% (p=0,87) 54% vs 50% (p=0,66) 44% vs 45% (p=1,00) 44% vs 42% (p=0,91)
Durez P. et al. [129] (TOMERA)	ТЦЗ 8 мг/мес МТ 20 мг/нед Через 6 мес все пациенты получали монотерапию МТ	6 мес SDA1<3,3: 75% vs 16,7% (p=0,006) DAS28-СРБ <2,6: 76,5% vs 41,7% (p=0,1) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 64,7% vs 15,4% (p=0,01) HAD<0,5: 82,4% vs 41,7% (p=0,046)	12 мес 53,3% vs 36,4% (p=0,5) 87,5% vs 69,2% (p=0,4) 31,3% vs 16,7% (p=0,7) 78,6% vs 40% (p=0,1)	18 мес 53,8% vs 40/0% (p=0,7) 84,6% vs 80% (p=1,0) 50% vs 20% (p=0,2) 50% vs 72,7% (p=0,4)

Примечание. * – **PRESERVE** – A **P**rospective, **R**andomized **E**tanercept **S**tudy to **E**valuate **R**educed dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population); в исследование PRESERVE вошли пациенты с развернутым РА.

Особый интерес представляет анализ результатов второй фазы исследования **OPTIMA** (A Multicentre, Randomized, Double Period, Double-Blind Study to Determine the **O**ptimal **P**rotocol for **T**reatment **I**nitiation With **M**ethotrexate and **A**dalimumab Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis) [44, 123, 124], касающейся возможности сохранения эффекта терапии после отмены АДА у пациентов, достигших ремиссии заболевания. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) пациентов достигли низкой активности (DAS28 <3,2) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, у которых АДА был отменен, и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как пациенты группы 2 продолжали получать комбинированную терапию АДА + МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различалась. Исходы заболевания (через 78 нед) в сравниваемых группах пациентов существенно не различались, хотя у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию АДА + МТ, наблюдалась тенденция к менее выраженному прогрессированию деструкции суставов.

Целью исследования **HIT-HARD** была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [45]. В исследование были включены пациенты с ранним активным РА, которые не получали МТ. Общая длительность исследова-

ния составила 48 нед. Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 получала МТ (15 мг/нед подкожно) в комбинации с АДА, а группа 2 – монотерапию МТ (15 мг/нед подкожно). Через 24 нед пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Через 24 нед частота ремиссии (DAS28 <2,6), эффект по ACR50 и ACR70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ (47; 65,6 и 47,1% соответственно), чем монотерапию МТ (30,6; 49,4 и 35,3% соответственно; p=0,03–0,007). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 43,8; 54 и 41%, в группе монотерапии – 36,8; 48,2 и 35,3% (p>0,05). Однако через 48 нед прогрессирование деструкции суставов (общий счет Шарпа) было меньше (6,3) в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем у получавших монотерапию МТ в течение всего периода исследования (p=0,03). Полученные данные не поддаются однозначной трактовке. С одной стороны, они могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии МТ для поддержания ремиссии после завершения индукционной терапии АДА и МТ и, таким образом, несколько расходятся с данными, полученными в исследовании OPTIMA. С другой стороны, обращают на себя внимание недостатки этого исследования, а именно – небольшое число пациентов, возможно недостаточная доза МТ (15 мг/нед), жесткая рандомизация, не позволившая выделить группу пациентов, у которых монотерапия МТ может оказаться достаточной для поддержания ремиссии.

Важные результаты получены в ранее рассмотренном исследовании **OPERA** [67, 125], целью которого было оценить, влияет ли индукционная комбинированная терапия МТ + АДА (в течение первого года) на отдаленный исход у пациентов с РА (в течение следующего года) после отмены АДА. В течение этого периода все пациенты получали монотерапию МТ, а возобновление лечения АДА имело место только у пациентов, у которых отмечалось обострение активности заболевания (DAS28 >3,2). Установлено, что, независимо от индукционной терапии АДА, у пациентов, получавших монотерапию МТ, сохраняется низкая активность заболевания.

Целью многоцентрового РКИ **PRIZE** [126, 127] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз ЭТЦ или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ + ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес) с умеренной/высокой активностью заболевания (DAS28 >3,2), которые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед) и ЭТЦ (50 мг/нед). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии (DAS28 <2,6), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ + ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед эффективность поддерживающей терапии МТ + ЭТЦ25 (критерии: DAS28 низкая активность, ACR ремиссия, DAS28 стойкая ремиссия) была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала комбинированной терапии МТ + ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым критериям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования.

В РКИ **PRESERVE** (A **P**rospective, **R**andomized **E**tanercept **S**tudy to **E**valuate **R**educed dose Etanercept + MTX **V** full dose **E**tanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population) [128] оценивалась возможность поддержания ремиссии у пациентов с РА с использованием низких доз ЭТЦ в комбинации с МТ. В исследование вошли пациенты с умеренной активностью РА (DAS28 составлял 3,3–5,1), у которых на фоне комбинированной терапии ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ через 36 нед была достигнута низкая активность (DAS28 <3,2) или ремиссия (DAS28 <2,6), заболевания. Пациенты были рандомизированы на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие стандартную дозу ЭТЦ (50 мг/нед); во вторую группу – низкую дозу ЭТЦ (25 мг/нед) в комбинации со стабильной дозой МТ; в третью группу – монотерапию МТ и ПЛ. Через 52 нед низкая активность заболевания сохранялась у 82,6% пациентов, получавших стандартную дозу ЭТЦ, у 79,1% пациентов – низкую дозу ЭТЦ и у 42,6% – монотерапию МТ (p<0,0001), а ремиссия – у 66,7; 60,2 и 29,4% пациентов соответственно (p<0,001). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ + ЭТЦ, но в меньших дозах, в отношении поддержания ремиссии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от предыдущих исследований, включавших пациентов с ранним РА, в исследование PRESERVE вошли пациенты с развернутой стадий РА, страдающие заболеванием около 8 лет.

Материалы исследования **TOMERA** [129] также свидетельствуют о нарастающей во времени эффективности монотерапии МТ в отношении поддержания ремиссии у пациентов, получивших индукционную монотерапию ТЦЗ.

В **пункте 14** рекомендаций указывается, что ***«при подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии»***. Следует отметить, что, хотя конкретные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», не сформулированы, данные ряда исследований свидетельствуют о существенном снижении риска кардиоваскулярной патологии [130–132], общей летальности [133] и низкой частоте инфекционных осложнений [134] на фоне лечения МТ.

Таким образом, новые рекомендации EULAR (2013) укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты и особенно применение подкожной формы МТ) позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. Это особенно актуально, если иметь в виду отсутствие реальной доказательной базы, касающейся эффективности других стандартных БПВП (в том числе ЛЕФ) при раннем РА и комбинированной терапии этими препаратами в рамках стратегии «Лечение до достижения цели».

Заключение

Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНОα, а также, вероятно, другими ГИБП. Раннее назначение подкожного введения МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
2. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80. [Sigidin YA, Lukina GV. Generalized analisys of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):476–80.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/npr20135476-480.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3.
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl I2:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
6. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. Rheumatology Science and Practice. 2012;51 (приложение):1–24.]
7. Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1:S9–19.
8. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
9. Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy fot tight control or treat-to-target. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1: S33–40.
10. Lerisalo-Repo M. What is the best treatment strategy for early RA? Best Prac Res Clin Rheumatol. 2013;27(4):523–36. DOI: 10.1016/j.berh.2013.10.002. Epub 2013 Oct 7.
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijsma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
14. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 May;64(5):625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
15. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2012;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt). Available from: www.rheumatolog.ru]
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):609–22.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22.
18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis. 1967;20(8):637–48. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(67)90041-0.
19. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb 5.
20. Van Dongen H, vam Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1424–32. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22525.
21. Kudo-Tanaka E, Matsushita M, Tsuji S, et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic interventioin of methotrexate (MTX). Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:244.
22. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achiev-

ing remission: the IMPROVED study. Ann Rheum Dis. 2013. Published Online First: 28 May 2013. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203243.
23. De Jong PH, Hazes JM, Barenndregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
24. De Jong PH, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. Ann Rheum Dis. 2013; 72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
25. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis. The EMPIRE trial. Ann Rheum Dis 2014, march 13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204882.
26. Van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, et al. Aggresive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. Rheumatology (Oxford). 2012;51(4):686–94. DOI: 10.1093/rheumatology/ker355. Epub 2011 Dec 13.
27. Bos W, Dijkmans B, Boers M, et al. Effect of dexamethason on autoantibody levels and arthritis development in arthralgia patients: a randomized trial. Ann Rheum Dis 2010;69(3):571–4. DOI: 10.1136/ard.2008.105767. Epub 2009 Apr 9.
28. Verstappen S, McCoy MJ, Roberts C, et al. The beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid in jections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. Ann Rheum Dis 2010;9(3):503–9. DOI: 10.1136/ard.2009.119149. Epub 2009 Oct 12.
29. Machold KP, Landewe R, Smolen J, et al. The stop arthritis very early (SAVE) trial, an international multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):495–502. DOI: 10.1136/ard.2009.122473.
30. Salem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumor necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67(8):1178–80. DOI: 10.1136/ard.2007.084269. Epub 2008 Jan 30.
31. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very eatly rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis. 2010;69(3):510–6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23.
32. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1105–12.DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
33. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1004–9. DOI: 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
34. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014 Jan 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
35. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. Arthritis Rheum. 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
36. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. Arthritis Care Res. 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984.
37. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. Ann Rheum Dis. 2011;70(7):1292–5. DOI: 10.1136/ard.2010.142729. Epub 2011 Apr 22.
38. Baker M, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
39. 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. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R112. DOI: 10.1186/ar3838.
40. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3432–43. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20568.
41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006;54(1):26–37. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21519.
42. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis; the HOPEFUL 1 study. Ann Rheum Dis. 2013 Jan 11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433.
43. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(10):1467–74. DOI: 10.1002/art.24106.
44. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
45. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):844–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
46. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:72.
47. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60:2272–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24638.
48. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. Lancet. 2008;372(9636):375–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.

49. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. Arthritis Rheum. 2010;62(3):674–82. DOI 10.1002/art.272668.
50. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. Arthritis Rheum. 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
51. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1870–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5.
52. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):39–46. DOI: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
53. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2013;72(Suppl):OP041.
54. Ma MHY. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2010;49(1):91–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep331.
55. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomised trial. Lancet. 1999;353(9164):1568–73. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4.
56. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum. 2004;50(7):2072–81. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20351.
57. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirgeumatic drugs is sustained over time. The eleven-year results of the Finish rheumatoid arthritis combination therapy trial. Arthritis Rheum. 2009;60(5):1222–31. DOI: 10.1002/art.24447.
58. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modygying antirheumatic drug therapy anf tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(3):R122. DOI: 10.1186/ar3060. Epub 2010 Jun 24.
59. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006;54(5):1401–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21796.
60. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema anr anti-CCP predict radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTRA trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1789–95. DOI: 10.1136/ard.2009.125534. Epub 2010 May 5.
61. Hertland ML, Stengaard-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticois and systemic DMARDs in the treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S44–9. Epub 2012 Oct 16.
62. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3381–90.
63. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007;146(6):406–415. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005.
64. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. Arthritis Rheum. 2013;65 (Suppl):S620.
65. Leirisalo-Repo M., Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placeb-controlled study (the NEO-RACo Study). Ann Rheum Dis. 2013;72(6):851–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365. Epub 2012 Jun 30.
66. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces exellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regadless of initial infliximab. The 5-tear follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. Ann Rheum Dis. 2013 Oct 28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
67. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2013 Mar 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
68. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to tergetr: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). Ann Rheum Dis. 2014 Jan 1;73(1):75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
69. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. Ann Rheum Dis. 2013 March 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
70. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. Rheumatology (Oxford). 2009;48(11):1429–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261. Epub 2009 Sep 9.
71. Yamanaka H, Ishigurp N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. Rheumatology. 2014 Jan 17. DOI:101093/rheumatology/key465.
72. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al.; TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum. 2013;65(8):1985–94. DOI 10.1002/art.38012.
73. Van Vollenhoven RF, 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(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
74. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0. Epub 2012 Mar 29.
75. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1:46–8.

76. 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(4):645–8.
77. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(11): 3299–08. DOI: 10.1002/art.24034.
78. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, 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(12):2540–7. DOI: 10.3899/jrheum.110481. Epub 2011 Oct 1.
79. Schiff MH, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses >15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis (RA). Arthritis Rheum. 2013;65 (Suppl):S337–8.
80. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. Rheumatology (Oxford). 2005;44(2):256–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471. Epub 2005 Jan 5.
81. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. Ann Rheum Dis. 2001;60(4):432. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432.
82. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 2001;60(12):1156. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156.
83. 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.
84. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. Scand J Rheumatol. 2006;35(2):102–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294.
85. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 (Suppl 3):584.
86. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008;58(1):73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
87. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, 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(10):1849–52. DOI: 10.1136/ard.2009.124065. Epub 2010 May 28.
88. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(2):117–25.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637.
89. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? Clin Rheumatol. 2010;29(10):1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
90. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methoptrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology; 2012. P. 221.
91. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration for the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013;65 (Suppl):S627.
92. Roads E, Buchan S, Li C. GEMS audit: an evaluation of routine use of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013;66 (Suppl):S613.
93. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Joint Bone Spine. 2011;78(6):587–92. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
94. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
95. Crespo C, Brosa M, Galvan J, et al. Pharmacoeconomic analysis of Metoject in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. Reumatol Clin. 2010;6(4):203–11. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.001. Epub 2010 Apr 24.
96. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A, et al. Treatment strategy aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effctive. Rheumatology. 2011;50:1329–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker084.
97. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. Clin Rheumatol. 2013;32(11):1605–12. DOI: 10.1007/s10067-013-2318-z. Epub 2013 Jul 9.
98. Hassanzaden R, Nangan C, France J, et al. Subcutaneois methotrexate to cut costs. J Rheumatology. 2012;39:1764–5. DOI: 10.3899/jrheum.120091.
99. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1897–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203485.
100. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343(22):1586–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201.
101. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcome. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1443–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10308.
102. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1914–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
103. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuating methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013 Aug 26. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
104. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from JESMR study. J Rheumatol. 2011;38(8):1585–92. DOI:10.3899/jrheum.110014.
105. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or anather disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatolofy Biologics Register. Arthritis Rheum. 2006;54(6):1786–95. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21830.
106. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to AR and EULAR criteria in patients with established RA: results from South Swedish

Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008;47(7):495–9. DOI:10.1093/rheumatology/ken002.
107. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborec P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from six-year observational study in South Sweden. Artritis Res Ther. 2006;8(6):R174. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar2084.
108. Hertland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results frpm eight years f surveilance of clinical practice in the natiowide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2010;62:22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
109. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Long-term retention of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from GISEA registry: an appraisa of predictors. J Rheumatol. 2012;39:1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
110. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritisd during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. Ann Rheum Dis. 2013 Nov 27. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
111. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concominant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
112. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systemic review. Clin Ther. 2011;33(7):901–13. DOI:10/1016/j.clinthera.2011.06.001.
113. 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(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
114. 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(9):1162–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064.
115. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
116. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin – 6 receptor inhibiton with tocilizumab and attaintmant remission: thew role of acute phase reactant. Arthritis Rheum. 2011;63(1):43–52. DOI: 10.1002/art.27740.
117. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:62.
118. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Ann Rheum Dis. 2013;72(1):43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
119. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. EULAR Congrsss THU0093. Berlin; 2012.
120. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? Clin Ther. 2013;35(12):2028–35. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.008. Epub 2013 Nov 28.
121. Navaro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systemic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. Clin Ther. 2013 Nov;35(11):1850–61.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015. Epub 2013 Oct 22.
122. Yoshida K, Yoon-Kyoung Sung, Kavanaugh A, et al. Biologic discomtinuation studies: a systematic review of methods. Ann Rheum Dis. 2013, May 30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203302.
123. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotreate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet. 2014 Jan 25;383(9914):321–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1. Epub 2013 Oct 26.
124. Kavanaugh A, Emery P, Felischmann RM, et al. Withrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 3:iii27.
125. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Very high rates are achived by methotrexate and intraarticular glucocorticoids independent of induction therapy with adalimumab; year 2 clinical results of an investigator-initiated randomized, controlled clinical trial of early, rheumatoid arthritis (OPERA). Arthritis Rheum. 2013;65 (Suppl):S1148.
126. Emery P, Hamouden M, FitzGerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methorexate over 52 weeks. Arthritis Rheum. 2012;64 (Suppl.):S1077.
127. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrextate: the PRIZE study. Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:399.
128. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet. 2013; 381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
129. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukar A, et al. Rate or remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the TOMERS trial. Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:623.
130. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011 Nov 1;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
131. Weslake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Rheumatology. 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
132. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012;50(6):70–9.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297.
133. Wasko MC, Dasgupts A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013;65(2):334–42. DOI: 10.1002/art.37723.
134. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):867–71. DOI: 10.1093/rheumatology/kep101. Epub 2009 May 15.

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом

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

[1]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия; [2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия; [3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН, Москва, Россия

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; [3]Research Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Алла Александровна Годзенко **alla1106@mail.ru**

Contact: Alla Godzenko **alla1106@mail.ru**

Поступила 08.10.13

Течение увеита при анкилозирующем спондилите (АС) не всегда коррелирует с воспалением в осевом скелете и периферических суставах. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) на увеит, в отличие от их воздействия на позвоночник и периферические суставы, до настоящего времени изучено недостаточно.
Цель исследования – сопоставить частоту атак увеита у больных АС на фоне терапии ингибиторами ФНОα и традиционной противовоспалительной терапии.
Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, получавших ингибиторы ФНОα: 25 – инфликсимаб, 15 – адалимумаб, 9 – этанерцепт; 7 получали последовательно два препарата и более. Медиана [25-й; 75-й перцентили] продолжительности этой терапии составили 3 [3,5; 5] года. Продолжительность лечения от первой атаки увеита до назначения ингибиторов ФНОα составила 5 [5; 9,7] лет. 18 пациентов принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 30 – НПВП и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая сульфасалазин (n=23), метотрексат (n=4), циклоспорин (n=4).
Результаты. Медиана числа обострений увеита в период стандартной противовоспалительной терапии составила 1 [0,4; 3] в год, в период лечения ингибиторами ФНОα – 0 [0; 0,5] в год (p=0,0007). У 19 из 48 пациентов (40%) на фоне лечения этими препаратами не было обострений увеита. У пациентов, получавших инфликсимаб, частота атак увеита снизилась с 1 [0,2; 2,75] до 0,1 [0; 0,8] эпизода в год (p=0,002), адалимумаб – с 1,75 [1; 4,5] до 0 [0; 0,07] (p=0,04), этанерцепт – с 0,95 [0,5; 1,75] до 0 [0; 0,07] (p=0,001).
Вывод. Ингибиторы ФНОα достоверно уменьшают частоту обострений увеита при АС.
Ключевые слова: увеит; анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α.
Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27–30.

IMPACT OF THE THERAPY WITH TUMOR NECROSIS FACTOR α INHIBITORS ON THE FREQUENCY OF UVEITIS EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

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

The course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (AS) does not always correlate with inflammation in the axial skeleton and peripheral joints. Effect of tumor necrosis factor α (TNFα) inhibitors on uveitis has been insufficiently studied yet, unlike their effect on the peripheral joints and spine.
Objective. To compare the frequency of uveitis attacks in patients with AS during treatment with TNFα inhibitors and the conventional anti-inflammatory therapy.
Materials and Methods. The study included 48 patients with AS and recurrent uveitis treated with TNFα inhibitors: 25 – infliximab, 15 – adalimumab, 9 – etanercept; 7 patients received two or more drugs sequentially. Median [25th, 75th percentiles] of the treatment duration was 3 [3.5; 5] years. The duration of treatment since the first attack of uveitis until administration of TNFα inhibitors was 5 [5; 9.7] years. Eighteen patients received only nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 30 patients received NSAIDs and basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), including sulfasalazine (n = 23), methotrexate (n = 4), and cyclosporine (n = 4).
Results. The median number of uveitis exacerbations during the standard anti-inflammatory therapy was 1 [0.4; 3] per year; during treatment with TNFα inhibitors – 0 [0; 0.5] per year (p = 0.0007). In 19 of 48 patients (40%), no exacerbations of uveitis were registered during therapy with these drugs. The frequency of uveitis attacks in patients treated with infliximab decreased from 1 [0.2; 2.75] to 0.1 [0; 0.8] episodes per year (p = 0.002), adalimumab – from 1.75 [1; 4.5] to 0 [0; 0.07] (p = 0.04), etanercept – from 0.95 [0.5; 1.75] to 0 [0; 0.07] (p = 0.001).
Conclusion. Administration of TNFα inhibitors significantly reduces the frequency of uveitis attacks in patients with AS.
Keywords: uveitis; ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor α inhibitors.
For references: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):27–30.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-27-30

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, связанный с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Анкилозирующий спондилит (АС) можно считать классической моделью для изучения воздействия ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) на воспаление. При этом заболевании они обеспечивают отчетливое уменьшение боли и воспаления в позвоночнике, энтезисах, суставах. Вместе с тем влияние ингибиторов ФНОα на другие проявления АС, в частности на увеит, изучено недостаточно.

Первые сообщения о применении ингибиторов ФНОα для лечения увеита у больных

АС были достаточно обнадеживающими: они оказались препаратами, способными быстро купировать увеит и предотвращать повторные обострения. Инфузии инфликсимаба (ИНФ) в качестве единственного противовоспалительного средства оказалось достаточно для купирования атаки В27-ассоциированного увеита [1]. При этом наступало не только быстрое регрессирование всех симптомов воспаления, но и длительная ремиссия увеита.

Адалимумаб (АДА) также способен предотвращать обострение увеита у больных АС. По данным M. Rudwaleit и соавт. [2], частота обострений увеита у 1250 больных с АС на фоне лечения АДА в течение 20 нед снизилась на 58%.

В дальнейшем были опубликованы сообщения как об успешном применении ингибиторов ФНОα, так и об их негативном влиянии на течение увеита. При использовании этих препаратов описаны случаи обострения, а также развития увеита *de novo* в прежде интактных глазах [3, 4]. В то же время другие проявления заболевания (артрит, спондилит) на фоне такой терапии в большинстве случаев успешно контролировались. Обострения увеита у больных АС в большинстве случаев отмечались в период лечения этанерцептом (ЭТЦ), реже – ИНФ и АДА, причем прослеживалась четкая хронологическая связь между введением ГИБП и развитием увеита, а повторное назначение препарата после купирования атаки вновь приводило к обострению воспаления глаза [5–9].

В то же время при ретроспективном анализе эффективности ингибиторов ФНОα у 46 пациентов со спондилоартритами (СпА) было выявлено достоверное снижение частоты атак увеита в результате применения ИНФ и АДА: количество обострений на 100 пациенто-лет составило для ИНФ 47,4 до начала лечения и 9,0 во время лечения, для АДА – 60,5 и 0 соответственно, в то время как лечение ЭТЦ не привело к урежению обострений увеита (54,6 и 58,5 соответственно) [10]. Похожие результаты получены T. Cobo-Ibanez и соавт. [11] у 19 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, 9 из которых получали ИНФ и 10 – ЭТЦ. Частота случаев увеита в группе ИНФ составила 61,73 на 100 пациенто-лет до начала лечения и 2,64 – после начала лечения, в группе ЭТЦ – 34,29 и 60 соответственно. Результаты этих исследований демонстрируют превосходство моноклональных антител (мАТ) к ФНОα, особенно АДА, над рекомбинантным растворимым рецептором по влиянию на частоту обострений увеита и даже подвергают сомнению эффективность ЭТЦ в отношении увеита у больных АС.

Однако J. Braun и соавт. [12] на достаточно большой группе больных показали, что ЭТЦ все-таки эффективен для лечения увеита при АС, хоть и в меньшей степени, чем ИНФ. Несмотря на то что ЭТЦ уступал по эффективности ИНФ, он был достоверно более эффективен, чем плацебо. Обострения увеита у пациентов, получавших ИНФ, наступали реже, чем при назначении ЭТЦ (3,4 и 7,9 на 100 пациенто-лет соответственно), но частота обострений в группе плацебо (15,6 на 100 пациенто-лет) была достоверно выше, чем при использовании ЭТЦ.

Основываясь на результатах продолжительного наблюдения за больными АС, получающими ингибиторы ФНОα, мы провели собственный анализ эффективности этих препаратов в отношении увеита.

Целью нашей работы было сопоставление частоты атак увеита у больных АС на фоне лечения ингибиторами ФНОα и традиционной противовоспалительной терапии.

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, получавших ингибиторы ФНОα не менее 1 года. Все пациенты соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям АС и имели в анамнезе более одного эпизода увеита [13]. Сведения об эпизодах увеита основывались на сообщениях пациентов и данных медицинской документации. Средний возраст больных был 43,8±13,5 года, средняя продолжительность АС – 21,5±11,8 года. Все пациенты в этой группе были HLA-B27-позитивны. Медиана [25-й; 75-й перцентили] продолжительности лечения от первой атаки увеита до назначения ингибиторов ФНОα составили 5 [5; 9,7] лет. В этот период все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию (табл. 1): 18 человек принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 30 – НПВП и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая сульфасалазин (n=23), метотрексат (n=4), циклоспорин (n=4). Медиана продолжительности лечения ингибиторами ФНОα составила 3 [3,5; 5] года. 25 человек получали ИНФ, 15 – АДА, 11 – ЭТЦ. 7 пациентов получали последовательно два и более препарата. Медиана продолжительности лечения ИНФ была 4 [2,7; 5,3] года, АДА – 1,8 [1; 2] года, ЭТЦ – 1,6 [1; 2].

Для оценки эффективности лечения сравнивалась частота обострений увеита на фоне применения ингибиторов ФНОα и традиционной противовоспалительной терапии. Частота обострений определялась как среднее число атак увеита в год путем деления общего количества обострений в период терапии на продолжительность лечения в годах для каждого пациента, затем рассчитывалась медиана значений для всей группы больных. Статистическая обработка данных (определение средних величин, стандартного отклонения, медианы, межквартильного диапазона, достоверности различий) производилась при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты

Медиана числа обострений увеита в период стандартной противовоспалительной терапии составила 1 [0,4; 3] в год. Наибольшим этот показатель был у пациентов, которые получали АДА, – 1,75 [1; 4,5] атаки в год, наименьшим – в группе ЭТЦ – 0,95 [0,5; 1,75]. Среднее число обострений увеита до начала терапии ИНФ составило 1 [0,2; 2,75] в год.

После назначения ингибиторов ФНОα отмечено достоверное уменьшение количества атак увеита (табл. 2). Для всех препаратов медиана числа атак увеита в период лечения снизилось с 1 [0,4; 3] до 0 [0; 0,5] в год (p=0,0007). Частота обострений увеита при использовании ИНФ снизилась с 1 [0,2; 2,75] до 0,1 [0; 0,8] в год (p=0,002), АДА – с

Таблица 1 Проводимое лечение

Препараты	Число пациентов	Продолжительность лечения, Me [25-й; 75-й перцентили]
НПВП	18	5 [5; 9,7]
НПВП и БПВП	30	
ИНФ	25	4 [2,7; 5,3]
АДА	15	1,8 [1; 2]
ЭТЦ	11	1,6 [1; 2]
Все ингибиторы ФНОα	48	3 [3,5; 5]

1,75 [1; 4,5] до 0 [0; 0,07] в год (p=0,04), ЭТЦ – с 0,95 [0,5; 1,75] до 0 [0; 0,07] в год (p=0,001).

У 19 из 48 пациентов (40%) в период лечения ингибиторами ФНОα не было обострений увеита; 10 из них получали ИНФ, 7 – АДА и 7 – ЭТЦ.

Обсуждение

Для существенной доли пациентов с АС рецидивирующий увеит является доминирующим клиническим проявлением, определяющим тяжесть состояния. Частые атаки увеита приводят к серьезным осложнениям, снижающим зрение. Поэтому предотвращение повторных обострений увеита является одной из важных задач при ведении пациентов с АС. Проведенное исследование демонстрирует способность трех широко используемых в настоящее время ингибиторов ФНОα воздействовать не только на скелетные проявления АС, но и на увеит. Несмотря на то что наше исследование было лимитировано рядом факторов (содержало небольшое количество пациентов, было ретроспективным, отсутствовал плацебо-контроль), это был первый в нашей стране опыт оценки влияния ингибиторов ФНОα на увеит при АС, основанный на повседневной клинической практике.

Предшествующие исследования показывают, что мАТ к ФНОα являются более эффективным средством для лечения увеита при АС, чем растворимые рецепторы к ФНОα [10, 12]. В нашей группе частота атак увеита на фоне лечения ЭТЦ была достоверно ниже, чем при использовании традиционной терапии. Значительная часть пациентов (63%) в период лечения ЭТЦ не имели обострений увеита. В то же время среди этих больных частота атак увеита в период традиционной противовоспалительной терапии была меньше, чем у больных, получавщих мАТ к ФНОα. Предположительно это можно объяснить тем, что на выбор ингибитора ФНОα могли повлиять рецидивирующее течение увеита и известные представления о преимуществе антител к ФНОα. Это подтверждает также наибольшая изначальная частота увеита (1,75 эпизода в год) в группе больных, получавших АДА, который, по предшествующим данным, оказался наиболее эффективным для лечения увеита. Группа, получавшая ИНФ, характеризовалась наибольшим числом пациентов и наиболее продолжительный период экспозиции – 4 года, что обусловлено более ранним началом использования этого препарата в клинической практике в нашей стране.

Таким образом, все три препарата обеспечивают достоверное снижение частоты обострений увеита при АС.

Следует отметить пациентов (7 человек), у которых была смена ингибитора ФНОα. У двоих из них причиной смены препарата была неэффективность в отношении увеита. У обоих произвели замену ИНФ на АДА, после чего у одного из пациентов наступила ремиссия увеита, у другого, с непрерывно рецидивирующим увеитом, в течение года терапии АДА наблюдалась одна атака. Возможность успешной замены ИНФ на АДА в случае неэффективности или непереносимости подтверждается и данными литературы [7, 14]. Эффективность ингибиторов ФНОα дополнительно подтверждается тем, что у значительной доли пациентов (40%) не было обострений увеита в период лечения этими препаратами, причем для всех трех препаратов процент таких пациентов был достаточно высоким.

Следующие клинические примеры демонстрируют эффективность ингибиторов ФНОα у больных АС с рецидивирующим увеитом.

***Больная А.**, 1958 года рождения, наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с 2007 г. с диагнозом: АС, поздняя стадия, HLA-B27-позитивный, двусторонний коксит, рецидивирующий увеит обоих глаз с частыми обострениями, активность высокая.*

Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в возрасте 32 лет, после травмы спины, с боли в поясничном и грудном отделах позвоночника. В течение 5 лет присоединились боль в шейном отеле позвоночника, тазобедренных суставах, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. В 48 лет – первая атака иридоциклита правого глаза, которая продолжалась в течение месяца и была полностью купирована местным применением капель и инъекций глюкокортикоидов (ГК). С 50 лет – атаки увеита 5–6 раз в год, с поочередным поражением глаз. Увеит рецидивировал, несмотря на постоянный прием индометацина (150 мг/сут) и сульфасалазина (2 г/сут).

При обследовании в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в августе 2010 г. выявлен АС поздней стадии: усиление грудного кифоза, сглаженность шейного и поясничного лордоза, ограничение подвижности всех отделов позвоночника: ротация в шейном отделе 60°, расстояние «подбородок–грудина» 4 см, «козелок–стена» 13 см, экскурсия грудной клетки 2 см, симптом Шобера 4 см, боковое сгибание позвоночника 10 см. Индекс BASDAI 4,8. В анализах крови выявлялось увеличение СОЭ до 24 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 26 мг/л, HLA-B27.

На рентгенограммах таза определялся двусторонний сакроилиит 3-й стадии, на рентгенограммах позвоночника – остеопороз, множественные синдесмофиты в поясничном и грудном отделах.

Окулистом диагностированы остаточные явления обострения увеита правого глаза в виде старых роговичных преципитатов, помутнение задней капсулы хрусталика.

В связи с частыми атаками увеита с вовлечением обоих глаз, недостаточным эффектом терапии сульфасалазином и НПВП пациентке было начато лечение ИНФ в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме.

Таблица 2 Частота обострений увеита до и после назначения ингибиторов ФНОα

Препараты	Число пациентов	Число обострений увеита в год до назначения ингибиторов ФНОα, Me [25-й; 75-й перцентили]	Число обострений увеита в год на фоне лечения ингибиторами ФНОα, Me [25-й;75-й перцентили]	p	Число пациентов без рецидивов увеита в период лечения ингибиторами ФНОα, n (%)
ИНФ	25	1 [0,2; 2,75]	0,1 [0; 0,8]	0,002	10 (40)
АДА	15	1,75 [1; 4,5]	0 [0; 0,07]	0,04	7 (46)
ЭТЦ	11	0,95 [0,5; 1,75]	0 [0; 0,07]	0,001	7 (63)
Все ингибиторы ФНОα	48	1 [0,4; 3]	0 [0; 0,5]	0,0007	19 (40)

В течение 2 лет произведено 14 инфузий в дозе 200 мг каждая. Обострений увеита не было. Боль в позвоночнике значительно уменьшилась. В период наблюдения отклонений в лабораторных показателях не было, индекс BASDAI в пределах 2,9–3,4. Пациентка продолжает принимать сульфасалазин в прежней дозе и мелоксикам 7,5 мг/сут.

***Больная П.**, 1970 года рождения, наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с 2010 г. с диагнозом: АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, правосторонний коксит, симфизит, рецидивирующий увеит обоих глаз, активность высокая.*

Из анамнеза: с 22 лет – рецидивирующий иридоциклит с поочередным поражением глаз, обострения примерно 1–2 раза в год. С 24 лет – воспалительная боль в спине, по поводу которой пациентка эпизодически принимала НПВП. С 1997 г. (27 лет) присоединилась боль в правом тазобедренном суставе, в 2005 г. (35 лет) – эпизод артрита правого грудино-ключичного сустава. В 2006 г. перенесла 5 атак увеита в течение года. С 2007 г. ежегодно 2–4 обострения увеита. В январе 2010 г. консультирована в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, выявлен HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилиит 3-й стадии, сужение щели правого тазобедренного сустава, сужение щелей дугоотростчатых суставов, единичные синдесмофиты. Поставлен диагноз АС, рекомендован постоянный прием НПВП и сульфасалазина 2 г/сут. В течение 10 мес лечения перенесла две атаки увеита.

При обследовании в стационаре в ноябре 2010 г. выявлено ограничение подвижности всех отделов позвоночника: экскурсия грудной клетки 2 см, симптом Шобера – 3 см, ротация в шейном отделе позвоночника 60°, боковое сгибание позвоночника 12 см. Индекс BASDAI 4,6.

В анализе крови определялось увеличение СОЭ до 27 мм/ч (по Панченкову), повышение уровня СРБ до 18,3 мг/л.

Окулистом выявлены задние синехии правого глаза, помутнение хрусталика и деструкция стекловидного тела с обеих сторон.

В связи с высокой воспалительной активностью, частыми рецидивами увеита, недостаточной эффективностью традиционной терапии начато лечение АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно.

В течение 2 лет лечения АДА обострений увеита не было. Отмечено стойкое снижение воспалительной активности и улучшение подвижности позвоночника. Лабораторные показатели в норме. Пациентка продолжает прием сульфасалазина 2 г/сут и эторикоксиба 60 мг/сут.

Вывод

Ингибиторы ФНОα эффективно воздействуют на увеит у больных АС. Три исследуемых препарата (ИНФ, АДА, ЭТЦ) достоверно уменьшали частоту обострений увеита в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №337 ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на Европейском конгрессе ревматологов 12–15 июня 2013 г. (Мадрид).

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leucocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. Ophthalmol. 2002 Dec;109(12):2342–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01292-7.
2. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(5):696–701. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092585.
3. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept-associated inflammatory eye diseas: case report and review of the literature. Ocul Immunol Inflamm. 2006 Jun;14(3):145–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/09273940600659393.
4. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumathology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1008–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh658.
5. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? Br J Ophthalmol. 2003;87(7):925. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bjo.87.7.925.
6. Coates LC, McGonagle DG, Bennett AN, et al. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008 May;67(5):729–30. DOI: 10.1136/ard.2007.077370.
7. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3248–52. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22918.
8. Kakkassery V, Mergler S, Pleyer U. Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment. Curr Eye Res. 2010 Aug;35(8):751–6. DOI: 10.3109/02713683.2010.486520.
9. Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis. Cytokine. 2006 Feb 21;33(4):231–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2005.12.012.
10. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. Ann Rheum Dis. 2006 Dec;65(12):1631–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.052092.
11. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, et al. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? Rheumatology (Oxford). 2008 May;47(5):731–2. DOI: 10.1093/rheumatology/ken091.
12. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2447–51. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21197.
13. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984 Apr;27(4):361–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401.
14. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behcet disease-related uveitis. Rheumatol Int. 2011 Feb;31(2):243–5. DOI: 10.1007/s00296-009-1178-y.

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА)

Е.Ю. Логинова[1], Т.В. Коротаева[1], Е.Л. Лучихина[1], А.В. Смирнов[1], А.А. Глазков[2], Д.Е. Каратеев[1]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия; [2]ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; [2]M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Контакты: Елена Юрьевна Логинова **eyloginova@mail.ru**

Contact: Elena Loginova **eyloginova@mail.ru**

Поступила 19.11.13

Диагностика поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений может помочь в разграничении раннего псориатического (рПсА) и раннего ревматоидного артрита (рРА).

Цель – оценить значимость воспалительной боли в спине (ВБС), HLA-B27 и активного сакроилиита (АСИ), подтвержденного при магнитно-резонансной томографии (МРТ), для дифференциальной диагностики полиартикулярного рПсА и рРА.

Материал и методы. Включено 29 пациентов с рПсА (13 мужчин и 16 женщин, средний возраст 36,52±11,27 года, средняя длительность болезни 13,03±9,77 мес) и 25 с рРА (7 мужчин и 18 женщин, средний возраст 52,68±14,7 года, средняя длительность болезни 4,0±1,72 мес). Оценивали наличие ВБС по критериям ASAS, HLA-B27 (у 27 пациентов с ПсА и 20 с РА) и признаков АСИ по данным МРТ (отек костного мозга/остеит). Рассчитывали DAS, DAS28, M±SD, точный критерий Фишера, t-тест, χ^2, коэффициенты ассоциации Юла (Q; уровень от -1 до +1) и Phi; различия считались статистически достоверными при p<0,05.

Результаты. АСИ при МРТ достоверно чаще выявлялся при рПсА, чем при рРА (соответственно в 41,4 и 12% случаев; p<0,016). В обеих группах не выявлено корреляции между наличием АСИ и DAS28. В группе рПсА ВБС выявлена у 17 больных (58,6%), у 10 (58,8%) из них она была длительной и у 7 (41,2%) – эпизодической. У 3 (12%) больных рРА отмечались боли в спине механического ритма. HLA-B27 при рПсА обнаружен в 9 (33,3%) из 27, при рРА – в 3 (15%) из 20 случаев (p<0,014). При рПсА выявлен очень высокий уровень ассоциации АСИ с ВБС (Q=0,91, Phi=0,56; p<0,003) и высокий – с HLA-B27 (Q=0,75, Phi=0,56; p<0,039). Ассоциации между наличием HLA-B27 и признаков АСИ на МРТ при РА не отмечалось.

Выводы. АСИ при МРТ достоверно чаще выявляется у больных рПсА, но может встречаться и при рРА. При рПсА АСИ тесно ассоциируется с ВБС и HLA-B27, что может использоваться для дифференциальной диагностики полиартикулярного рПсА и рРА. Степень активности периферического артрита не влияет на частоту выявления АСИ при МРТ у больных рПсА.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; ранний ревматоидный артрит; воспалительная боль в спине; сакроилиит; магнитно-резонансная томография.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Лучихина ЕЛ и др. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):31–36.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE SACROILIAC JOINT IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EARLY POLYARTICULAR PSORIATIC AND RHEUMATOID ARTHRITIS (STUDY DATA REMARKA)

E.Yu. Loginova[1], T.V. Korotaeva[1], E.L. Luchihina[1], A.V. Smirnov[1], A.A. Glazkov[2], D.E. Karateev[1]

Diagnosis of lesions of the spine and sacroiliac joints may be helpful in discrimination between early psoriatic arthritis (ePsA) and early rheumatoid arthritis (eRA).

Objective. To assess the significance of inflammatory back pain (IBP), HLA-B27, and active sacroiliitis (ASI) confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) for differential diagnosis of polyarticular ePsA and eRA.

Materials and Methods. The study included 29 patients with ePsA (13 males and 16 females, mean age 36.52 ± 11.27 years, average duration of the disease 13.03 ± 9.77 months) and 25 patients with eRA (7 males and 18 females, mean age 52.68 ± 14.7 years, average duration of the disease 4.0 ± 1.72 months). Presence of IBP (according to the ASAS criteria) and HLA-B27 were assessed (in 27 patients with PsA and in 20 patients with RA); ASI signs were assessed based on the MRI data (bone marrow edema/osteitis). DAS, DAS28, M ± SD, Fisher's exact test, t-test, χ^2, the Yule coefficients of association (Q: level from -1 to +1) and Phi were calculated; differences were considered to be statistically significant at p <0.05.

Results. In patients with ePsA, ASI was detected by MRI significantly more frequently than in patients with eRA (41.4% and 12% of cases respectively, p < 0.016). No correlation between the presence of ASI and DAS28 was observed in both groups. In the ePsA group, IBP was detected in 17 patients (58.6%); it was long-term in 10 (58.8%) of the patients and episodic – in 7 (41.2%) patients. Back pain with mechanical rhythm was observed in 3 (12%) patients with eRA. HLA-B27 was detected in 9 (33.3%) of 27 patients with ePsA and in 3 (15%) of 20 patients with eRA (p < 0.014). In patients with ePsA, a very high level of association between ASI and IBP (Q = 0.91, Phi = 0.56; p < 0.003) and a high level of association between ASI and HLA-B27 (Q = 0.75, Phi = 0.56; p < 0.039) were detected. MRI showed no association between the presence of HLA-B27 and ASI signs in patients with RA.

Conclusions. ASI is detected by MRI significantly more often in patients with ePsA; however, it can also be observed in patients with eRA. In patients with ePsA, ASI is closely associated with IBP and HLA-B27; this fact can be used for differential diagnosis of polyarticular ePsA and eRA. The activity level of peripheral arthritis does not affect detectability of ASI by MRI in patients with ePsA.

Keywords: early psoriatic arthritis; early rheumatoid arthritis; inflammatory back pain; sacroiliitis; magnetic resonance imaging.

For references: Loginova EYu, Korotaeva TV, Luchihina EL, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint in differential diagnosis of early polyarticular psoriatic and rheumatoid arthritis (study data REMARKA). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):31–36.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-31-36

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), обычно ассоциированное с псориазом [1]. В последние годы возрос интерес к изучению ранних форм ПсА, что связано с появлением современных инструментальных методов визуализации суставов и околосуставных структур и с расширением возможностей лечения этого заболевания у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. ПсА считается вторым по частоте воспалительным заболеванием суставов после ревматоидного артрита (РА). По данным различных регистров, среди больных ранним артритом диагноз ПсА устанавливается в 2,8–13,5% случаев, а РА – в 9,5–71,1% [2].

Дифференциальная диагностика полиартикулярного ПсА и РА на ранней стадии болезни может вызывать определенные трудности из-за сходства их клинических проявлений. Кроме того, имеется возможность развития РА у больных псориазом и ПсА у больных без кожных проявлений болезни, поэтому само по себе наличие кожных высыпаний не является абсолютным дифференциально-диагностическим признаком. Основными характерными проявлениями раннего ПсА служат периферический артрит и поражение шейного или поясничного отдела позвоночника, которое могут иметь до 50% больных. Аксиальный ПсА характеризуется наличием воспалительной боли в спине (ВБС) и сакроилиита (СИ), подтвержденного рентгенологически (2–4-й стадии), часто асимметричного [3]. СИ – воспаление крестцово-подвздошных сочленений (КПС) – важный диагностический и клинический признак СпА. Однако СИ может обнаруживаться и при других ревматических заболеваниях, в частности при РА. В литературе существует ряд указаний на возможность поражения КПС у больных с длительным течением типичного РА [4] и у пациентов с классическим РА взрослых (до 70%) в популяции с высокой частотой HLA-B27 на севере Швеции [5].

Рентгенологически СИ проявляется не сразу и становится достоверным лишь на более поздних сроках болезни, через 3–8 лет [6, 7]. В качестве перспективного метода исследования для оценки патологических изменений на ранних стадиях в последние годы внимание исследователей все больше привлекают возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей обнаружить ранние проявления патологии позвоночника и КПС [7–9].

Цель исследования – оценка диагностической ценности клинических (наличие ВБС), лабораторных (HLA-B27) и инструментальных (МРТ КПС) данных у больных ранним полиартикулярным ПсА и РА.

Материал и методы

Обследовано 54 больных с ранним периферическим полиартритом без предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и локальной инъекционной терапии глюкокортикоидами, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в период с апреля 2012 г. по февраль 2013 г. после подписания информированного согласия на участие в исследовании **РЕМАРКА** (**Р**оссийское иссл**Е**дование **М**етотрексата и биологической тер**А**пии при **Р**анних а**К**тивных **А**ртритах) и утверждения протокола локальным этическим комитетом.

Из 54 пациентов, включенных в исследование, 29 (13 мужчин и 16 женщин) были с ранним ПсА (рПсА), соответствующим критериям CASPAR 2006 г. (средний возраст 36,5±11,3 года) и 25 (7 мужчин и 18 женщин) – с ранним РА (рРА), соответствующим критериям ACR/EULAR 2010 г. (средний возраст 52,7±14,7 года). В группе больных рПсА все были негативны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), кроме одной пациентки, у которой определялось небольшое повышение уровня РФ (24,5–18 МЕ/мл). Все больные рРА были позитивны по РФ и АЦЦП, кроме одной, негативной по РФ. Всем больным определяли число болезненных (ЧБС, из 78 и 28 суставов) и припухших суставов (ЧПС, из 76 и 28 суставов), а также индекс Ричи (ИР). Активность ПсА и РА определяли по индексам DAS и DAS28.

DAS рассчитывали по формуле:

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

Пороговые значения: высокая активность – DAS >3,7; умеренная активность – 3,7≥ DAS ≥2,4; низкая активность – 1,6≤ DAS <2,4; ремиссия – DAS <1,6.

DAS28 рассчитывали по формуле:

$$DAS28=0{,}56 \cdot (\sqrt{ЧБС28})+0{,}28 \cdot (\sqrt{ЧПС28})+0{,}70 \cdot \ln(СОЭ)+0{,}014 \cdot ОЗП.$$

Пороговые значения: высокая активность – DAS28 >5,1; умеренная активность – 5,1≥ DAS28 ≥3,2; низкая активность –2,6≤ DAS28 <3,2; ремиссия – DAS28 <2,6.

Всем оценивали наличие ВБС по критериям ASAS [10]. У 27 больных рПсА и 20 пациентов с рРА проводили генетическое типирование на наличие HLA-B27. С помощью МРТ выявляли признаки активного СИ (АСИ), который определяли как наличие отека костного мозга/остеита: одна зона отека на двух последовательных срезах или не менее двух зон отека на одном срезе КПС [11]. МРТ выполняли с помощью системы визуализации на аппарате Signa Ovation (0,35 T, GE Medical Systems). Результаты МРТ оценивали два эксперта (рентгенолог и ревматолог), которым был не известен клинический диагноз. Для выявления воспалительных изменений использовали режим STIR с подавлением жира во фронтальной и сагиттальной проекциях.

При статистической обработке рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2; если количество наблюдений в одной из выборок было меньше пяти, применялся точный критерий Фишера. Рассчитывали коэффициенты ассоциации Юла (Q) и Phi (уровень от -1 до +1). Данные анализировали в программе Statistica 10.

Результаты

Сравнение клинических характеристик больных показало, что пациенты с рРА были значительно старше, чем в группе рПсА: 52,7±14,7 и 36,5±11,3 года ($p<0{,}05$) соответственно (табл. 1). В то же время длительность заболевания в группе рПсА (13,03±9,77 мес) была достоверно больше, чем при рРА (4,04±1,72 мес; $p<0{,}05$).

DAS28 в группе пациентов с рРА составил в среднем 4,25±0,84, что было значимо ($p<0{,}05$) выше, чем у больных рПсА, – 3,41±1,16. В то же время среднее значение индекса DAS в группе пациентов с рПсА (3,97±1,72) было

более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с рРА (1,47±1,47). Это объясняется тем, что в DAS28 не учитываются суставы стоп, которые могут изолированно поражаться у больных рПсА.

АСИ на МРТ выявлялся у 12 (41,4 %) из 29 пациентов с рПсА и у 3 (12 %) из 25 больных рРА (p<0,05) (рис. 1, 2).

ВБС наблюдалась у 17 (58,6 %) из 29 больных рПсА, у 10 (58,8%) из них она была длительной и у 7 (41,2%) – эпизодической. Ни у одного больного рРА ВБС не отмечалась (табл. 2). У 3 (12%) больных рРА были жалобы на боли в спине механического характера.

HLA-B27 выявлен у 9 (33,3%) из 27 больных рПсА и у 1 (5%) из 20 больных рРА (p<0,05).

У 11 (91,7%) из 12 больных рПсА с АСИ присутствовала ВБС (табл. 3). Значительно реже она отмечалась у пациентов без признаков АСИ на МРТ (у 6 из 17 – 35,3%). HLA-B27 значимо чаще обнаруживался у пациентов с АСИ (60%), в то время как при отсутствии МРТ-признаков АСИ HLA-B27 был выявлен только у 3 (17,7 %) из 17. У больных рПсА отмечалась сильная ассоциация между наличием ВБС и АСИ (Q=0,91) и умеренная – между HLA-B27 и АСИ (Q=0,75).

Наличие признаков АСИ на МРТ не коррелировало с активностью рПсА по DAS (табл. 4).

Пациенты с рРА, у которых отмечались признаки АСИ на МРТ (две женщины и один мужчина в возрасте 54, 62 и 43 лет соответственно), характеризовались симметричным полиартритом мелких суставов кистей и стоп (у двоих из них он был эрозивным), высокой воспалительной активностью по DAS28, высокопозитивными тестами на РФ и АЦЦП. HLA-B27 отсутствовал у всех, ни у кого не было болей в спине. Одна больная в течение 30 лет страдала вульгарным псориазом, ограниченной формой. У двух в анамнезе отмечалось оперативное вмешательство в области органов малого таза, у одной – хроническая мочевая инфекция.

Обсуждение

В нашем исследовании воспалительное поражение КПС по данным МРТ наблюдалось не только у больных ПсА, но и у пациентов с типичной картиной РА. Это наблюдение, как уже указано выше, не является уникальным. Поражение КПС, обычно одностороннее, – нередкая рентгенологическая находка у больных с длительным течением РА [4]. В исследовании S. Rantapaa Dahlqvist и соавт. [5], проведенном на севере Швеции, где отмечается высокая частота HLA-B27 в популяции, в группе позитивных по HLA-B27 пациентов с классическим РА взрослых очевидные рентгенологические признаки СИ были выявлены в 82% случаев, а в группе пациентов с РА, негативных по HLA-B27, – в 57%, в среднем в обеих группах частота СИ достигла 70%.

A. Frigo и соавт. [12] сравнивали частоту и особенности поражения КПС у 120 пациентов с РА и 106 с первичным остеоартрозом (ОА), сопоставимых по возрасту и полу. Рентгенологические признаки СИ были обнаруже-

Таблица 1 Общая характеристика обследованных пациентов с рПсА и рРА (M±SD)

Показатели	Группа рПсА (n=29)	Группа рРА (n=25)
Возраст, годы	36,52±11,27	52,68±14,7*
Длительность артрита, мес	13,03±9,77	4,04±1,72*
DAS28	3,41±1,16	4,25±0,84*
DAS	3,97±1,72	1,47±1,47*

Примечание. * – p<0,05.

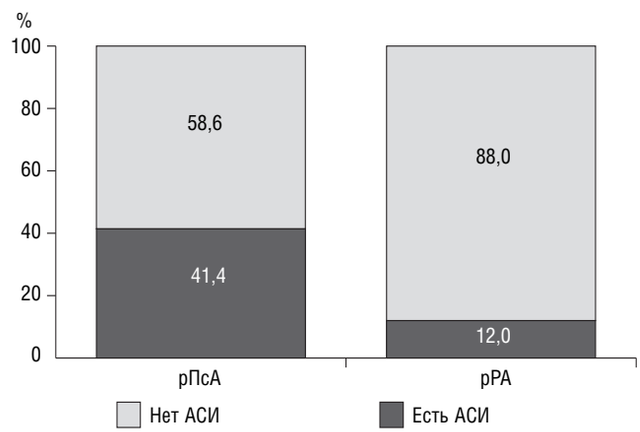


Рис. 1. Частота выявления АСИ при МРТ у больных рПсА и рРА

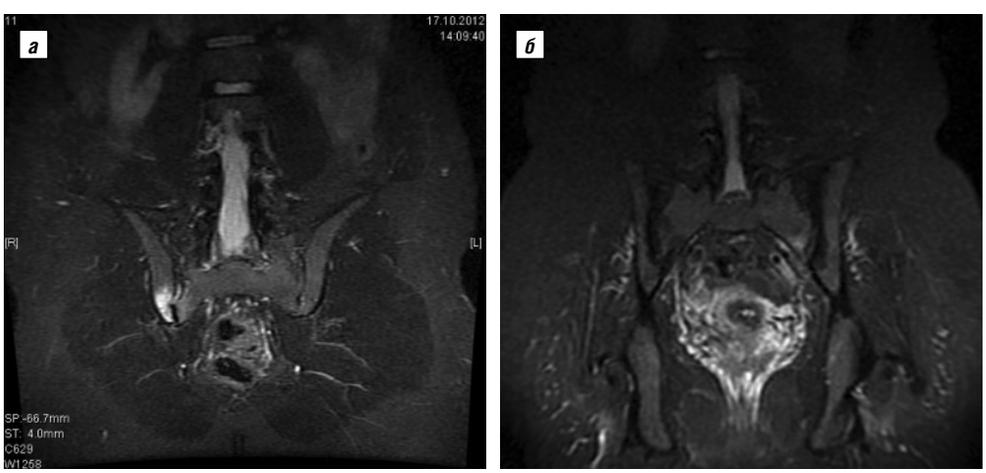


Рис. 2. МРТ КПС в режиме STIR. *а* – правосторонний АСИ у больного рПсА, длительность болезни 1 год; *б* – левосторонний АСИ у больного рРА, длительность болезни 6 мес

ны у 24 (20%) больных РА (субхондральный склероз – у 20, сужение щели – у 2, эрозии – у 1 и костный анкилоз – у 1) и у 13 (12,3%) больных ОА (у всех – субхондральный склероз). Не было выявлено существенных различий между двумя группами ни по частоте, ни по характеру рентгенологических изменений. Ни у кого из пациентов не было в анамнезе болей в нижней части спины. Авторы делают интересный вывод, что рентгенологические изменения КПС при РА в большинстве случаев носят дегенеративный характер, не отличаясь от изменений, выявленных при ОА.

По данным ежегодного анализа Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA – Food and Drug Administration), опубликованного в eHealthMe в октябре 2013 г. [13], среди 199 591 больного РА у 27 (0,01%) имелся СИ, причем в большинстве случаев у женщин (78,57%) в возрасте старше 50 лет: 50–59 лет – 36,59%, 60 лет и более – 41,46%. Кроме того, СИ выявляется и у здоровых людей. Так, A.S. Cohen и соавт. [14] обнаружили эрозии в КПС и субхондральный склероз примерно у 6% здоровых людей в возрасте до 50 лет и у 24% – после 50 лет. Двое из трех наших больных рРА с АСИ также были старше 50 лет.

Необходимо отметить, что в представленных выше работах состояние КПС изучали у больных с длительно текущим РА традиционным методом рентгенографии, без использования МРТ.

В недавнем исследовании G. Can и соавт. [15], в которое было включено 167 пациентов с РА (135 женщин и 32 мужчины, средний возраст 54,8 года, средняя длительность болезни 9,8 года, позитивных по РФ в 79,2% и по АЦЦП – в 81,1% случаев), соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., изучали частоту ВБС, состояние КПС методом рентгенографии (у всех больных), а также КТ и МРТ КПС у пациентов с ВБС и подозрением на СИ при рентгенографии. ВБС выявлена у 28 (16,8%), двусторонний СИ 3-й стадии по данным рентгенографии – у 4 (2,4%), а признаки АСИ на МРТ – у 5 больных. При дальнейшем анализе полученных данных оказалось, что 3 (1,8%) больных РА соответствовали также модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, 31 (18,6%) – европейским критериям СпА (ESSG), 26 (15,6%) – критериям Amor для СпА, 9 пациентов, включая 5 (5,3%) с признаками АСИ на МРТ, были классифицированы как имеющие аксиальный СпА в соответствии с новыми классификационными критериями ASAS. Авторы считают, что распространенность признаков СпА у больных РА может быть гораздо выше, чем предполагалось ранее.

У наших больных рРА характерные признаки СпА выявлялись со следующей частотой: HLA-B27 у 1 (5%) из 20 больных, АСИ, подтвержденный МРТ, – у 3 (12%) из 25, ВБС отсутствовала. Небольшое количество пациентов с рРА не позволяет в настоящее время делать какие-либо выводы об особенностях этой группы больных и требует дальнейшего изучения.

Диагностика ПсА нередко вызывает затруднения даже у специалистов, что обусловлено в первую очередь разнообразием клинической картины заболевания, в которой присутствуют черты как РА (периферический артрит), так и анкилозирующего спондилита (АС): ВБС, спондилит и СИ. Несмотря на то что ПсА относится к группе СпА, на ранней стадии болезни это прежде всего периферический артрит, преимущественно олигоартрит, нередко полиартрит. Симптомы поражения позвоночника могут отсутствовать или присоединяться позже. Так, в шведской когорте больных рПсА [16] с длительностью болезни до 2 лет у большинства обследованных (124 из 135) выявлялось поражение периферических суставов: у 44% – моноолигоартрит и у 47% – полиартрит, при котором отмечалась самая высокая воспалительная активность. Не было значимых различий по уровню С-реактивного белка, СОЭ и ЧПС между полиартикулярной формой рПсА и рРА. Лишь у 7 больных с рПсА отмечались признаки спондилита (аксиальный ПсА). У пациентов с ПсА нередко сложно определить проявления ВБС, поскольку боль обычно менее выражена, чем при РА [17] и АС [18]. У таких больных ВБС порой возникает в отсутствие рентгенологических изменений, которые могут запаздывать на несколько лет. В связи с этим становится очевидным, что кроме клинического осмотра существенная роль в диагностике рПсА должна принадлежать современным методам визуализации, в частности МРТ, которая позволяет выявить воспалительные изменения в КПС на ранней дорентгенографической стадии [19].

В настоящее время уже имеется большое количество публикаций, посвященных использованию МРТ в ранней диагностике АС и аксиальных СпА, однако в доступной литературе практически отсутствуют работы о возможностях применения МРТ для оценки поражения позвоночника и КПС у больных ПсА и периферическим СпА.

В исследовании L. Williamson и соавт. [20] оценивались частота и клинические предикторы СИ, диагностированного при МРТ, у больных ПсА. При клиническом осмотре СИ был диагностирован у 24 (35%) из 68 больных

Таблица 2 Частота выявления ВБС, АСИ, подтвержденного при МРТ, и HLA-B27 у больных рПсА и рРА, n (%)

Признаки	Группа рПсА (n=29)	Группа рРА (n=25)	p
АСИ	12 (41,4)	3 (12)	<0,016
HLA-B27	9 (33,3%) из 27	1 (5%) из 20	<0,02
ВБС	17 (58,6)	0 (0)	<0,0001

Таблица 3 Сочетание ВБС, HLA-B27 и АСИ у больных рПсА, n (%)

Признаки	Признаки АСИ на МРТ		p
	есть (n=12)	нет (n=17)	
ВБС	11 (91,7)	6 (35,3)	<0,003
HLA-B27	6 (60%) из 10	3 (17,7)	<0,04

Таблица 4 Частота выявления признаков АСИ на МРТ при разных уровнях активности рПсА, n (%)

Уровень активности по DAS	Признаки АСИ на МРТ		p
	есть (n=12)	нет (n=17)	
Высокая	6 (50,0)	12 (70,6)	
Умеренная	4 (33,3)	3 (17,7)	>0,6
Низкая	2 (16,7)	2 (11,8)	

ПсА с длительностью болезни в среднем 12 (0,5–40) лет. МРТ-признаки СИ были выявлены у 26 (38%) из 68 обследованных больных, при этом клинические признаки СИ (включая ВБС, различные тесты на определение боли и подвижности) имелись лишь у 10 (38%) из них. Наличие СИ на МРТ коррелировало с ограничением подвижности позвоночника и длительностью ПсА. HLA-B27 был выявлен у 20% больных ПсА, что сопоставимо с популяционной частотой в Великобритании – 9,5%. Не наблюдалось корреляций между HLA-B27 и наличием признаков СИ на МРТ. Это позволило авторам сделать вывод, что по данным МРТ СИ часто встречается при ПсА, но его трудно определить клинически, а HLA-B27 не является предиктором выявляемых при МРТ патологических изменений КПС у больных ПсА. Эти данные совпадают с нашими результатами по частоте выявления АСИ при МРТ у больных ПсА (41% случаев), но не согласуются с выявленной нами тесной ассоциацией признаков АСИ на МРТ с наличием ВБС и HLA-B27.

Подтверждение наших данных мы нашли в исследовании C. Castillo-Gallego и соавт. [21], в котором представлена сравнительная характеристика воспалительных изменений (отек костного мозга или остеит) в позвоночнике и КПС по данным МРТ у больных аксиальным ПсА, АС и нерентгенографическим аксиальным СпА. В трех группах больных определяли частоту HLA-B27 и его взаимосвязь с наличием воспалительных изменений в указанных структурах, которые оценивали с помощью счета LSS (Leeds Scoring System). HLA-B27 в группах ПсА и нерентгенографического аксиального СпА выявлялся реже, чем при АС (у 10 из 33, у 10 из 24 и у 18 из 19 больных соответственно), однако эти различия статистически недостоверны. При этом отмечено, что суммарный МРТ-счет интенсивности воспаления LSS в телах позвонков и КПС у больных АС был значимо выше, чем при аксиальном ПсА и нерентгенографическом аксиальном СпА. У больных с аксиальным ПсА выявлена взаимосвязь между наличием HLA-B27 и выраженностью остеита, т. е. воспаления по данным МРТ.

Авторами была установлена ассоциация между тяжестью заболевания и наличием HLA-B27 у пациентов с ПсА, которая сравнима с таковой у пациентов с АС. HLA-B27-отрицательные больные ПсА имели более низкую частоту выявления признаков поражения на МРТ, чем HLA-B27-положительные пациенты (p=0,03) и больные АС (p=0,006). Исследователи делают заключение о том, что выявление HLA-B27 определяет группу пациентов с более тяжелыми проявлениями поражения позвоночника (отеком костного мозга), которое, по-видимому, связано с классическим фенотипом АС. В то же время у HLA-B27-отрицательных больных ПсА данные МРТ чаще квалифицируются как нормальные.

Полученные нами результаты согласуются с вышеприведенными данными: в нашем исследовании показано, что у больных рПсА подтвержденный при МРТ АСИ тесно ассоциируется с ВБС и HLA-B27. Очевидно, что выявление при МРТ АСИ в сочетании с ВБС и HLA-B27 может использоваться для дифференциальной диагностики раннего полиартикулярного ПсА и РА.

По данным V. Chandran и соавт. [3], факторами риска развития аксиального ПсА являются тяжелый периферический артрит и наличие HLA-B27. В нашем исследовании степень активности периферического артрита, определяемая по индексам DAS и DAS28, не влияла на частоту выявления АСИ на МРТ у больных рПсА, в отличие от HLA-B27.

Очевидно, что одним из направлений совершенствования ранней диагностики ПсА должно быть применение МРТ-визуализации в комплексе с данными клинического и лабораторного обследования.

Полученные результаты подтверждают мнение D. Gladman [22], что у всех больных ПсА следует выявлять аксиальное поражение путем сбора анамнеза, клинического осмотра и визуализации с помощью рентгенографии и МРТ, уделяя особое внимание наличию ВБС, возникшей постепенно, в возрасте до 40 лет, ночной боли с улучшением от физических упражнений, а не в покое, ограничения движений в шейном или поясничном отделе позвоночника, а также HLA-B27.

Выводы

1. АСИ с помощью МРТ достоверно чаще выявляется при рПсА, но может встречаться и при рРА.
2. У больных рПсА наличие признаков АСИ на МРТ тесно ассоциируется с ВБС и HLA-B27.
3. Выявление при МРТ АСИ в сочетании с ВБС и HLA-B27 может использоваться в дифференциальной диагностике раннего полиартикулярного ПсА и РА.
4. Степень активности периферического артрита не влияет на частоту выявления признаков АСИ на МРТ у больных рПсА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
2. Hazes JMW, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):381–90. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.78.
3. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010;37(4):809–15. DOI:10.3899/jrheum.091059. Epub 2010 Mar 15.
4. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1994. 544 с. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani: Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Meditsina; 1994. 544 p.]
5. Rantapaa Dahlqvist S, Nordmark LG, Bjelle A. HLA-B27 and involvement of sacroiliac joints in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1984;11(1):27–32.
6. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3413–8. DOI: 10.1002/art.24024.
7. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. J Rheumatol. 1999;26(9):153–8.
8. Docherty P, Mitchell MJ, MacMillan L, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. J Rheumatol. 1992;19(3):393–401.
9. Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, et al. Magnetic resonance maging (MRI) for detection of active sacroiliitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. J Rheumatol. 1996;23(12):2107–15.
10. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009;68(6):784–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
11. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):1520–7. DOI:10.1136/ard.2009.110767.
12. Frigo A, Marchetta A, Trevisani E, et al. The involvement of the sacroiliac joint in rheumatoid arthritis. A retrospective radiographic study. Resenti Prog Med. 1994 Mar;85(3):174–9.
13. Review: Rheumatoid arthritis and Sacroiliitis. eHealthMe. Oct, 25, 2013. www.ehealthme/com.
14. Cohen AS, McNeill JM, Calkins E, et al. The "normal" sacroiliac joint. Analysis of 88 sacroiliac roentgenograms. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1967;100(3):559–63. DOI: http://dx.doi.org/10.2214/ajr.100.3.559.
15. Can G, Solmaz D, Binicier O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2013 May;33(5):1289–93. DOI: 10.1007/s00296-012-2553-7.
16. Lindqvist U, Alenius G-M, Husmark T, et al. The swedish early psoriatic arthritis register – 2-years follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(4):668–73.
17. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 1992;19(7):1115–9.
18. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Clin Invest Med. 1993;16(1):1–7.
19. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. Am J Med Sci. 2011;341(4):272–7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8c59.
20. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. Rheumatol (Oxford). 2004;43(1):85–88. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg475. Epub 2003 Sep 16.
21. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Brief report: magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. Arthritis Rheum. 2013 Sep;65(9):2274–8. DOI: 10.1002/art.38050.
22. Gladman DD. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. J Rheumatol. 2012;39(2):418–20. DOI: 10.3899/jrheum.111238.

Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания

Е.В. Лыгина, Е.В. Пронькина, С.С. Якушин

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

Контакты: Лыгина Елена Владимировна
lygina_ev@mail.ru

Contact: Elena Lygina
lygina_ev@mail.ru

Поступила 18.03.13

Цель – разработать структурированную программу обучения больных ревматоидным артритом (РА) для самостоятельного мониторинга активности заболевания и оценить ее эффективность.
Материал и методы. Включено 60 больных с достоверным диагнозом РА, соответствующим диагностическим критериям ACR/EULAR 2010 г., 52 женщины и 8 мужчин, средний возраст 58,8±10,4 года, медиана продолжительности РА 5 [2,75; 12] лет. Проводилось обучение больных по разработанной оригинальной методике «Структурированная программа обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания» на исходном визите и через месяц (второй визит). Для контроля освоения навыков проводилась параллельная оценка числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) врачом и пациентом во время второго визита и через 2 мес от исходного визита (третий визит). Анализ статистической значимости проводился с помощью критерия Мак-Немара (различия достоверны при $p<0,05$).
Результаты. При параллельной оценке врачом и пациентом ЧПС абсолютное совпадение во время второго визита было у 26 (43%) больных во время третьего – у 41 (68%) пациента ($p=0,018$). Результаты определения ЧБС врачом и больным при втором визите совпадали в 20 (33%), при третьем – в 36 (60%) случаях ($p=0,003$).
Заключение. Таким образом, применение структурированной программы позволяет больным РА правильно определять в 60% случаев болезненность и в 68% случаев припухлость суставов, что имеет важное значение для самоконтроля активности заболевания.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; образовательная программа; обучение самоконтролю.
Для ссылки: Лыгина ЕВ, Пронькина ЕВ, Якушин СС. Структурированная программа обучения больных ревматоидным артритом самостоятельному мониторингу активности заболевания. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):37–43.

A STRUCTURED TRAINING PROGRAM FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TO SELF-MONITOR DISEASE ACTIVITY

E.V. Lygina, E.V. Pron'kina, S.S. Yakushin

Objective. To develop a structured training program for patients with rheumatoid arthritis (RA) to self-monitor disease activity and to assess effectiveness of this program.
Material and Methods. The study included 60 patients with definite diagnosis of RA according to the ACR/EULAR 2010 diagnostic criteria (52 females and 8 males, mean age 58.8 ± 10.4 years, the median duration of RA was 5 [2.75; 12] years). Patients were trained using the original method Structured Program of Training Patients with RA to Self-Monitor Disease Activity during the first visit and one month later (second visit). Skill acquisition was controlled by estimating the number of painful (NPJ) and swollen (NSJ) joints in parallel by a physician and the patient during the second visit and 2 months after the first visit (the third visit). Statistical significance was analyzed using the McNemar's test (differences are considered to be significant when $p <0.05$).
Results. Absolute coincidence of NSJ as assessed in parallel by a physician and the patient was observed in 26 (43%) cases during the second visit and 41 (68%) cases during the third visit ($p = 0.018$). Results of NPJ assessment by a physician and the patient coincided in 20 (33%) cases during the second visit and 36 (60%) cases during the third visit ($p = 0.003$).
Conclusion. The structured program allows RA patients to correctly determine the painfullness of joints in 60% of cases and joint swelling in 68 % of cases, which is important for self-control of the disease activity.
Keywords: rheumatoid arthritis; educational program; self-control training.
For references: Lygina EV, Pron'kina EV, Yakushin SS. A structured training program for patients with rheumatoid arthritis to self-monitor disease activity. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):37–43.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-37-43

Проблема ревматических заболеваний ввиду их широчайшей распространенности и разнообразия актуальна не только для России, она беспокоит медицинскую общественность во всем мире. Об этом свидетельствует проведение в 2000–2010 гг. по инициативе Всемирной организации здравоохранения Международной декады костей и суставов [1, 2]. В частности, 2010 г., завершающий год декады, ознаменовался большим количеством событий, касающихся ревматоидного артрита (РА). Были опубликованы рекомендации по целевой терапии РА (Treat-to-Target Recommendations) [3], рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [4], новые классификационные критерии РА Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR [5]. В 2011 г. были разработаны новые критерии EULAR/ACR определения ремиссии РА [6]. На настоящий момент использование новых классификационных

критериев РА (2010) позволяет установить диагноз на более ранних стадиях заболевания, нежели критерии ACR 1987 г. [7]. Ремиссия, которая является основной целью терапии РА, вполне достижима на современном этапе, поскольку ревматолог обладает достаточным арсеналом базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных эффективно подавлять активность болезни [8].

Помимо изменения диагностики и тактики лечения РА, поменялось отношение и к мониторингу болезни. Согласно современным рекомендациям в ходе терапии необходима регулярная оценка активности заболевания с использованием наиболее приемлемых в рутинной клинической практике международных индексов оценки активности РА с целью своевременной коррекции терапии [3, 4]. На настоящий момент существует несколько индексов для оценки активности РА: DAS (Disease Activity Score), DAS28 (Disease Activity Score 28) [9], ПВА (показатель воспалительной активности) [10, 11], упрощенный индекс активности заболевания SDAI (Simplified Disease Activity Index), клинический индекс активности заболевания CDAI (Clinical Disease Activity Index) [12–14] и др. В результате проведения нескольких многоцентровых международных исследований было выяснено, что частота выявления ремиссии РА у одних и тех же пациентов существенно различалась в зависимости от применявшихся критериев [15, 16]. Вопрос о наиболее приемлемом способе определения состояния клинической ремиссии при РА в настоящее время является открытым для обсуждения.

Обучающие программы (по изменению стереотипа двигательной и функциональной активности и др.) наряду с лечебной физкультурой, ортопедическими пособиями, достижением и поддержанием рекомендуемой массы тела, сбалансированной диетой, физиотерапией, санаторно-курортным лечением лежат в основе немедикаментозного лечения больных РА [17–20]. За рубежом широко используется термин «образовательные программы», в Российской Федерации данные программы традиционно называют «школами здоровья». Деятельность школ здоровья регламентирована приказом МЗ РФ от 16.07.2001 №269 «О введении в действие отраслевого стандарта “Сложные и комплексные медицинские услуги”» [21]. На протяжении десятилетий активно функционируют школы для больных хроническими терапевтическими заболеваниями [22–34]. В Российской Федерации несколькими группами ученых были разработаны и внедрены школы для больных РА [35–40]. Существует небольшое число зарубежных исследований, касающихся оценки эффективности образовательных программ для пациентов. В Кокрановском обзоре было показано, что обучение больных РА оказывает краткосрочное благоприятное воздействие на продолжительность нетрудоспособности, функциональный и психологический статус, суставной счет, оценку пациентами общего состояния и выраженность депрессии [19].

Однако не все образовательные программы направлены на освоение самоконтроля заболевания. Большинство обучающих программ сконцентрировано на предоставлении информации о заболевании и его лечении. Самоконтроль, по определению Иинститута медицины (Institute of Medicine, IOM), это «регулярное обучение и проведение поддерживающих мероприятий медицинским персоналом для приобретения пациентом навыков и укрепления его уверенности в своей способности справиться с заболеванием» [41]. Обучение самоконтролю сосредоточено на развитии у пациента уверенности и навыков «управлять» заболеванием в повседневной жизни и, в конечном итоге, приводит к увеличению степени ответственности пациента. Наиболее известная программа для англоязычных пользователей по обучению самоконтролю при РА – это программа самопомощи Фонда артрита (ASMP), которая среди прочего обучает больных РА навыкам управления: решению задач, планированию действий, принятию решений [41]. Как показал метаанализ испытаний по обучению при болезнях суставов, образовательные программы, обучающие пациента стратегиям поведения при заболевании, более эффективно облегчают боль, улучшают функции и снижают число болезненных суставов (ЧБС), чем программы, только предоставляющие информацию [42].

Пациент в XXI в. уже может самостоятельно использовать физикальные, инструментальные и лабораторные методы для объективной оценки своего состояния. Например, больной может самостоятельно определить отеки, измерить артериальное давление, самостоятельно определить содержание глюкозы в крови при помощи портативного глюкометра и т. д. Овладев методиками самостоятельной «объективной» оценки клинических проявлений заболеваний, пациент научился в определенной степени и самостоятельно контролировать течение данных болезней. Закономерно возникает вопрос: возможно ли обучить пациентов с РА самостоятельно и «объективно» оценивать основные проявления их заболевания? G. Stucki в 1995 г. предложил индекс самооценки больными активности ревматоидного артрита (RADAI), включающий оценку по нескольким категориям, одна из которых – определение болезненности суставов [43]. А.А. Крель и соавт. [44] представили данные по изучению «счета боли» у пациентов с РА. Таким образом, ранее изучена самостоятельная оценка больными болезненности суставов; обучение больных самостоятельному определению припухлости суставов не проводилось.

Цель – разработать структурированную программу обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания и оценить ее эффективность.

Материал и методы

В основу работы положены данные 60 больных с достоверным диагнозом РА, прошедших обучение самостоятельному мониторингу активности заболевания. Диагноз РА выставлялся на основании диагностических критериев ACR/EULAR 2010 г. При формулировке диагноза использовалась классификация РА 2007 г., принятая на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30.11.2007 г.

Активность РА оценивалась по индексу DAS28: DAS28>5,1 – III (высокая); 3,2≤DAS28≤5,1 – II (умеренная); 2,6≤DAS28<3,2 – I (низкая), DAS28<2,6 – ремиссия. При осмотре оценивали конфигурацию суставов, определяли ЧБС и число припухших суставов (ЧПС). Индекс активности РА оценивали во время исходного визита.

Больным проводилось стандартное обследование, включая рентгенографию кистей и стоп, определялись

ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). СОЭ оценивали по методу Вестергрена.

Тактика ведения больных РА была стандартной и соответствовала клиническим рекомендациям [18].

Пациентам, подписавшим согласие на участие в исследовании, проводилось обучение в течение 40 мин по «Структурированной программе обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания» при исходном визите и в течение 20 мин во время второго визита.

Методика обучения пациентов. В ходе обучения врачу-ревматологу необходимо было изменить модель поведения пациента с РА. Для повышения эффективности мероприятий, направленных на изменение поведения, существует большое количество техник поведенческого консультирования. При разработке оригинальной методики обучения больных самоконтролю активности заболевания мы отдали предпочтение модели «пять А» по R.E. Glasgow и соавт. [45]. Исходно данная модель была разработана для помощи при прекращении курения, затем ее широко использовали для проведения обучения и поддержания самоконтроля [45–47].

Основные этапы структурированной программы обучения больных РА самостоятельному мониторингу активности заболевания

Assess (оценка). Оценка врачом понимания важности методики обучения пациентом, его намерений и способности посещать занятия в рамках структурированной программы.

Advise (совет). Информирование пациента о преимуществах методики обучения, создание мотивации для обучения самоконтролю.

Agree (согласие). Объяснение пациенту цели структурированной программы, обсуждение дизайна программы, получение информированного согласия больного на участие в данной программе.

Assist (помощь). Обучение пациентов навыкам самостоятельной оценки болезненности и припухлости суставов и помощь больным в развитии уверенности в достижении поставленной цели.

При обучении больных использовались следующие методики.

Во-первых, врач-ревматолог обучал больных самостоятельно оценивать припухшие и болезненные суставы.

Во-вторых, нами было создано наглядное пособие для больных РА с фотографиями по методике пальпаторной оценки болезненных и припухших суставов (рис. 1). M. Kaariainen и соавт. [48] показали, что качество образовательных программ при РА можно повысить, если использовать печатные материалы.

Обучение больных РА осуществлялось по унифицированной методике. Проводили глубокую пальпацию суставов в состоянии покоя двупальцевым методом. Болезненность определяли по ходу суставной щели. Пальпировали сначала здоровый, затем пораженный сустав. *Принципиально важным моментом явилось то, что сила, с которой кончиками пальцев проводили надавливание в области суставной щели при пальпации крупных, средних и мелких суставов, соответствовала побелению ногтевого ложа на 30%.* Для того чтобы пациенты могли разграничить припухлость и деформацию, они были проинструктированы об отличительных признаках этих видов изменения конфигурации суставов. Пациенты самостоятельно проводили определение болезненности и припухлости 28 суставов, включенных в основные индексы активности заболевания, поскольку все эти суставы хорошо доступны для пальпаторного исследования самим пациентом.

Обучение пациентов по данной программе проводилось индивидуально в амбулаторных условиях.

Arrange follow-up (организация повторного наблюдения). Повторное обучение врачом-ревматологом проводилось через месяц (второй визит). Наглядное пособие по методике пальпаторной оценки болезненных и припухших суставов выдавалось пациентам на весь срок обучения в качестве дополнительного иллюстративного материала для использования в режиме по требованию.

С целью контроля освоения навыков, полученных в процессе обучения, проводилась параллельная оценка ЧБС и ЧПС врачом и пациентом во время второго визита и через 2 мес от исходного визита (третий визит). За правильную оценку принимали совпадение суставного счета и локализации пораженных групп суставов по мнению врача и больного.

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет прикладных программ Statistica 7.0 фирмы StatSoft Inc. для персонального компьютера в системе Windows. Анализ статистической значимости изменения числа случаев абсолютного совпадения ЧПС и ЧБС для связанных групп проводился с помощью критерия Мак-Немара. Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

При нормальном распределении признака использовали среднее значение и его среднеквадратичное отклонение. Поскольку не все данные имели нормальное распределение, вычисляли медиану (Me), верхний и нижний квартили [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

Общая клинико-демографическая и иммунологическая характеристика больных представлена в таблице.

Рис. 1. Наглядное пособие для больных РА по методике оценки болезненных и припухших суставов

Общая характеристика больных РА (n=60)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n	8/52
Возраст, годы*	58,8±10,4
Длительность РА, годы**	5 [2,75; 12]
Стадия РА, n (%):	
I	1 (2)
II	18 (30)
III	28 (47)
IV	13 (21)
Функциональный класс, n (%):	
I	2 (3)
II	25 (42)
III	33 (55)
Активность по DAS28, n (%):	
ремиссия	1 (2)
I	3 (5)
II	29 (48)
III	27 (45)
Терапия БПВП, n (%):	
все БПВП	52 (87)
метотрексат	47 (90)
лефлуномид	2 (4)
сульфасалазин	3 (6)
Прием ГК, n (%)	32 (53)
Прием НПВП, n (%)	52 (87)
РФ, n (%):	
обнаружен	52 (87)
не обнаружен	8 (13)
АЦЦП, n (%):	
обнаружены	37 (62)
не обнаружены	11 (18)
не определяли	12 (20)

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. * – представлено среднее значение (M) ± среднее квадратичное отклонение (σ); ** – результаты представлены в виде медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили].

Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по РФ и АЦЦП, имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс, получали различные БПВП и НПВП.

В результате обучения больных отмечалось повышение качества оценки припухших суставов. При параллельной оценке врачом и пациентом ЧПС абсолютное совпадение во время второго визита было у 26 (43%), во время третьего – у 41 (68%) пациента (p=0,018). Соответственно количество больных, которые некорректно оценивали этот показатель, уменьшилось с 34 (57%) при втором до 19 (32%) при третьем визите. Гипердиагностика имелась у 21 (35%) больного во время второго и у 12 (20%) во время третьего визита, гиподиагностика – у 13 (22%) и 7 (12%) больных соответственно (рис. 2).

Результаты оценки ЧБС больным и врачом во время второго визита совпадали в 20 (33%), третьего – в 36 (60%) случаях (p=0,003; см. рис. 2). Гипердиагностика болезненных суставов наблюдалась у 16 (27%) больных при втором и у 9 (15%) при третьем визите, гиподиагностика – у 24 (40%) и у 15 (25%) больных соответственно (рис. 3).

Обсуждение

Ряд исследований, таких как CAMERA, TICORA и др., доказали, что при интенсивном контроле за пациентами с РА, а именно ежемесячном наблюдении и активной эскалации дозы БПВП, ремиссия достигается чаще, быстрее и длится дольше [49, 50]. Подобные результаты были получены Э.Н. Оттевой при сравнительной оценке клинических симптомов РА и индекса активности в условиях тщательного контроля и обычной клинической практики [51].

На настоящий момент есть четкая стратегия «тщательного контроля (tight control) за больными РА», одним из элементов которой является количественная оценка активности. Ее следует выполнять ежемесячно при высокой и умеренной, а также каждые 3–6 мес при стабильной активности РА, фиксируя результаты в медицинской документации [3]. Однако вследствие высокой нагрузки на врача-ревматолога в поликлиниках и недостаточнрй укомплектованности ревматологами во многих регионах Российской Федерации, где данную работу приходится выполнять участковым терапевтам, значительно возрастает значение самоконтроля при ревматических болезнях, в частности при РА.

Основными параметрами для вычисления любого индекса активности РА являются ЧПС и ЧБС. Мы попытались научить пациентов определять количественные показатели активности РА, которыми пользуется врач-ревматолог.

В результате обучения наблюдалось статистически значимое повышение качества самостоятельной оценки болезненности и припухлости суставов пациентами с РА. Соответственно повысилась их уверенность в использовании приобретенных принципиально новых навыков в повседневной жизни. Таким образом, можно говорить о том, что определенное количество больных РА после соот-

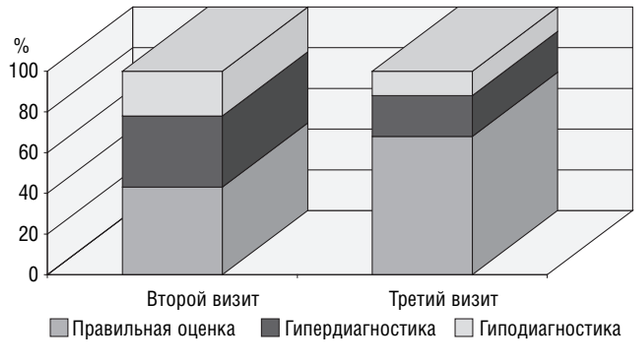


Рис. 2. Динамика распределения больных РА по оценке ЧПС

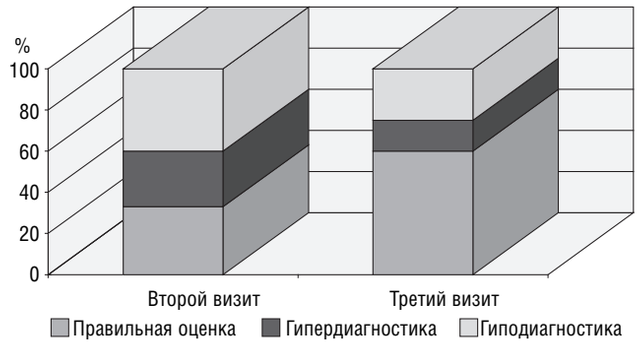


Рис. 3. Динамика распределения больных РА по оценке ЧБС

ветствующего обучения могут корректно определять ЧБС и ЧПС. Формирование правильного стереотипа самостоятельной оценки активности РА для большинства (>60%) больных является реально достижимой задачей.

Обучение самоконтролю активности заболевания – новое перспективное направление в тактике ведения больных РА. Не исключено, что использование такого контроля в рутинной клинической практике может благоприятно повлиять на результаты лечения РА.

Необходимо дальнейшее изучение «выживаемости» полученных навыков у пациентов, корреляции между самостоятельной оценкой больными активности РА и основными международными индексами активности заболевания. Доказательство практической значимости самостоятельного измерения пациентами в домашних условиях ЧБС и ЧПС, возможно, позволит рекомендовать данную методику для внедрения в практическую медицину.

Прозрачность исследования
Исследование проводилось в рамках выполнения научной поисковой темы «Самооценка больными ревматоидным артритом активности заболевания». Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и представлены устными докладами на российских конференциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брундтланд ГХ. Речь на открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13 January 2000, Geneva). Научно-практическая ревматология. 2001;(1):5–7. [Dr. Brumitland Gro Harlem. Open session of who scientific group on thii burden of musculoskeletal diseases (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13.01.2000. Geneva). Rheumatology Science and Practice. 2001;(1):5–7.]
2. Вялков АИ, Гусев ЕИ, Зборовский АБ, Насонова ВА. Основные задачи международной Декады (The Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно–двигательного аппарата в России. Научно-практическая ревматология. 2001;(2):4–8. [Vyalkov AI, Gusev EI, Zborovsky AB, Nassonova VA. Basic objectives of international “The bone and joint decade 2000-2010” in improvement of the measures against the most prevalent diseases of locomotor system in Russia. Rheumatology Science and Practice. 2001;(2):4–8.] DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2001-391.
3. Smolen JS, Alethaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):964–75. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532.
5. Alethaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–81. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.27584.
6. Felson D, Smolen J,Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011;63(3):573–86. DOI: 10.1002/art.30129.
7. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302.
8. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации. Врач. 2007;(1):38–42. [Nasonov EL. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita – sovremennye rekomendatsii. Vrach. 2007;(1):38–42.]
9. Van der Heijde DMFM, van’t Hof MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disase activity score. Ann Rheum Dis. 1990;49(11):916–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.11.916.
10. Олюнин ЮА. Определение активности воспалительного процесса и оценка эффективности системной и локальной терапии ревматоидного артрита. [Дис. ... д-ра мед. наук.] Москва; 2007. 224 с. [Olyunin YuA. Opredelenie aktivnosti vospalitel'nogo protsessa i otsenka effektivnosti sistemnoi i lokal'noi terapii revmatoidnogo artrita. [Dis. ... d-ra med. nauk.] Moscow; 2007. 224 p.]
11. Олюнин ЮА, Балабанова РМ. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Терапевтический архив. 2005;(5):23–6. [Olyunin YuA, Balabanova RM. Evaluation of rheumatoid arthritis activity in clinical practice. Terapevticheskii arkhiv. 2005;(5):23–6.]
12. Alethaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheum. 2005;23(39):100–8.
13. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):244–57. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072.
14. Чемерис НА, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) при раннем артрите. Научно-практическая ревматология. 2005;(2):7–10. [Chemeris NA, Karateev DE, Nassonov EL. New approaches to the assessment of rheumatoid arthritis activity: Simplified Disease Activity Index (SDAI) in early arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2005;(2):7–10.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1516.
15. Sokka T, Hetland ML, Makinen H, et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receivingusual care in twenty-four countries. Arthritis Rheum. 2008;58(9):2642–51. DOI: 10.1002/art.23794.
16. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2007;46(6):975–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007.
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.P. 290–331.]
18. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]

19. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2:003688.
20. Warsi A, La Valley MP, Wang PS, et al. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2207–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.11210.
21. О введении в действие отраслевого стандарта «Сложные и комплексные медицинские услуги». Приказ МЗ РФ № 269 от 16.07.2001. Москва: МЗ РФ; 2001. [O vvedenii v deistvie otraslevogo standarta «Slozhnye i kompleksnye meditsinskie uslugi». Prikaz MZ RF № 269 ot 16.07.2001. Moscow: MZ RF; 2001.]
22. Балкаров ИМ, Шоничев ДГ, Козлова ВГ и др. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией (опыт «школы» пациента с артериальной гипертензией). Терапевтический архив. 2000;(1):47–51. [Balkarov IM, Shonichev DG, Kozlova VG, et al. Nekotorye podkhody k povysheniyu kachestva lecheniya patsientov s arterial'noi gipertenziei (opyt «shkoly» patsienta s arterial'noi gipertenziei). Terapevticheskii arkhiv. 2000;(1):47–51.]
23. Замотаев ЮН, Косов ВА, Мандрыкин ЮВ. Опыт применения программы медицинской и психологической поддержки больных, перенесших кардиохирургические операции. Терапевтический архив. 2000;(1):25–8. [Zamotaev YuN, Kosov VA, Mandrykin YuV. Opyt primeneniya programmy meditsinskoi i psikhologicheskoi podderzhki bol'nykh, perenesshikh kardiokhirurgicheskie operatsii. Terapevticheskii arkhiv. 2000;(1):25–8.]
24. Бакшеев ВИ, Коломоец НМ. Гипертоническая болезнь. Как жить и выжить? Учебно-методическое пособие к занятиям в школе больного гипертонической болезнью (советы больному с повышенным артериальным давлением). Москва; 2002. 96 с. [Baksheev VI, Kolomoets NM. Gipertonicheskaya bolezn'. Kak zhit' i vyzhit'? Uchebno-metodicheskoe posobie k zanyatiyam v shkole bol'nogo gipertonicheskoi bolezn'yu (sovety bol'nomu s povyshennym arterial'nym davleniem). Moscow; 2002. 96 s.]
25. Гиляревский СР, Орлов ВА, Боева ОА. Терапевтическое обучение больных с хронической сердечной недостаточностью: методические вопросы и практическое применение. Российский кардиологический журнал. 2000;(5):64–9. [Gilyarevskii SR, Orlov VA, Boeva OA. Terapevticheskoe obuchenie bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu: metodicheskie voprosy i prakticheskoe primenenie. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2000;(5):64–9.]
26. Гиляревский СР, Орлов ВА, Середенина ЕМ. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: граница эффективности и безопастности. Сердечная недостаточность. 2002;(5):237–44. [Gilyarevskii SR, Orlov VA, Seredenina EM. Samokontrol' i samolechenie bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu: granitsa effektivnosti i bezopastnosti. Serdechnaya nedostatochnost'. 2002;(5):237–44.]
27. Гнездилова ЕВ. Опыт работы «школы для больных хроническим обструктивным бронхитом». Клиническая медицина. 2002;80(12):57–60. [Gnezdilova EV. Opyt raboty «shkoly dlya bol'nykh khronicheskim obstruktivnym bronkhitom». Klinicheskaya meditsina. 2002;80(12):57–60.]
28. Данилов ЮА, Карташов ВТ, Бакшеев ВИ. Обучение больных ишемической болезнью сердца, перенесших операции на коронарных артериях, в «школе коронарных больных». Клиническая медицина. 2003;81(3):47–50. [Danilov YuA, Kartashov VT, Baksheev VI. Learning of patients with coronary heart disease after operations on the coronary arteries at "School for Coronary Patients". Klinicheskaya meditsina. 2003;81(3):47–50.]
29. Дедов ИИ, Анциферов МБ, Галстян ГР и др. Обучение больных сахарным диабетом. Москва: Берег; 1999. 304 с. [Dedov II, Antsiferov MB, Galstyan GR, et al. Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom. Moscow: Bereg; 1999. 304 p.]
30. Романова СЕ, Вахрушев ЯМ, Козлова ТЛ и др. Роль астма-школы в достижении комплаенса между больными бронхиальной астмой и медперсоналом. В кн.: Сборник тезисов XII национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва; 2002. 186. [Romanova SE, Vakhrushev YaM, Kozlova TL, et al. Rol' astma-shkoly v dostizhenii komplaensa mezhdu bol'nymi bronkhial'noi astmoi i medpersonalom. V kn.: Sbornik tezisov XII natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dykhaniya. Moscow; 2002. 186.]
31. Оганов РГ, редактор. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией: Информационно-методическое пособие для врачей. Москва; 2002. 62 с. [Oganov RG, editor. Shkola zdorov'ya dlya patsientov s arterial'noi gipertoniei: Informatsionno-metodicheskoe posobie dlya vrachei. Moscow; 2002. 62 p.]
32. Лесняк ОМ, Пухтинская ПС. Школа здоровья. Лесняк ОМ, редактор. Остеоартрит: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 104 с. [Lesnyak OM, Pukhtinskaya PS. Shkola zdorov'ya. Lesnyak OM, editor. Osteoartrit: Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 104 p.]
33. Лесняк ОМ, Евстигнеева ЛП, Кузнецова НМ и др. Школа здоровья. Лесняк ОМ, редактор. Остеопороз: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 64 с. [Lesnyak OM, Evstigneeva LP, Kuznetsova NM, et al. Shkola zdorov'ya. Lesnyak OM, editor. Osteoporoz: Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 64 p.]
34. Михайлова НВ, Калинина АМ, Олейников ВГ и др. Школа здоровья для пациента – важнейший фактор качества медицинской помощи. Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. 2004;(2):3–10. [Mikhailova NV, Kalinina AM, Oleinikov VG, et al. Shkola zdorov'ya dlya patsienta – vazhneishii faktor kachestva meditsinskoi pomoshchi. Profilaktika zabolevanii i ukrepleniya zdorov'ya. 2004;(2):3–10.]
35. Ребров АП, Белоусова ВГ, Инамова ОВ. Внедрение программы образования больных в ревматологическом стационаре. Научно-практическая ревматология. 2002;(4):121–8. [Rebrov AP, Belousova VG, Inamova OV. Vnedrenie programmy obrazovaniya bol'nykh v revmatologicheskom statsionare. Rheumatology Science and Practice. 2002;(4):121–8.]
36. Оттева ЭН. Структурированная обучающая программа для пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;(4):101–4. [Otteva EN. Structured teaching program for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2009;(4):101–4.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1158.
37. Орлова ЕВ, Денисов ЛН, Арсеньев АО, Каратеев ДЕ. Оценка приверженности больных ревматоидным артритом фармакологическим и немедикаментозным методам лечения и ее динамика под влиянием образовательной программы. Научно-практическая ревматология. 2012;(3):68–74. [Orlova EV, Denisov LN, Arsenyev AO, Karateev DE. Assessment of adherence to drug and non-drug treatments and its changes under the influence of an education program in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012;(3):68–74.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-712.
38. Орлова ЕВ, Денисов ЛН, Арсеньев АО и др. Клиническая эффективность образовательной программы для больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;(2):59–65. [Orlova EV, Denisov LN, Arsenyev AO, et al. Clinical efficiency of an education program for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012;(2):59–65. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1275.
39. Большакова ЕВ. Роль информации о болезни в системе реабилитации больных ревматоидным артритом [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Ярославль; 2003. 23 с. [Bol'shakova EV. Rol' informatsii o bolezni v sisteme reabilitatsii

bol'nykh revmatoidnym artritom [Avtoref. dis. ... kand. med. nauk]. Yaroslavl'; 2003. 23 p.]
40. Шафиева ИА, Булгакова СВ, Давыдкин ИЛ. Эффективность обучающих программ у больных ревматоидным артритом и системным остеопорозом в амбулаторно-поликлинических условиях. Казанский медицинский журнал. 2008;89(4):423–6. [Shafieva IA, Bulgakov SV, Davydkin IL. The effectiveness of training programs in patients with rheumatoid arthritis and systemic osteoporosis in polyclinic conditions. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2008;89(4):423–6.]
41. Brady TJ, Boutaugh ML. Self-management education and support. Bartlett S, editor. Clinical care in the rheumatic diseases. 3rd ed. Atlanta: American College of Rheumatology; 2006. P. 203–10.
42. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with non-steroidal anti inflammatory drug treatment. Artritis Care Res. 1996;9(4):292–301. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199608)9:4%3C292::AID-ANR1790090414%3E3.0.CO;2-4
43. Stucki G, Liang M, Stucki S, et al. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiological research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. Arthritis Rheum. 1995;38(6):795–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380612.
44. Крель АА, Каневская МЗ, Болотин ЕВ, Чичасова НВ. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. Вопросы ревматологии. 1981;(3):11–5. [Krel' AA, Kanevskaya MZ, Bolotin EV, Chichasova NV. Ob"ektivizatsiya proyavlenii revmatoidnogo artrita, kharakterizuyushchikh ego aktivnost' i progressirovanie. Metod kolichestvennoi otsenki vyrazhennosti erozivnogo artrita i tempov ego progressirovaniya v sustavakh kistei i stop. Voprosy pevmatologii. 1981;(3):11–5.]
45. Glasgow RE, Goldstein MG, Ockene JK, Pronk NP. Translating what we have learned into practice: principles and hypotheses for interventions addressing multiple behaviors in primary care. Am J Prev Med. 2004;27 (2 Suppl):88–101. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2004.04.019.
46. Serdula MK, Khan LK, Dietz WH. Weight loss counseling revisited. JAMA. 2003;289(14):1747–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.14.1747.
47. Flocke SA, Clark A, Schlessman K, et al. Exercise, diet and weight loss advice in the family medicine outpatient setting. Fam Med. 2005;37(6):415–21.
48. Kaariainen M, Kukkurainen ML, Kyngas H, et al. Improving the quality of rheumatoid arthritis patients' education using written information. Musculoskeletal Care. 2011;9(1):19–24. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/msc.192.
49. Bijsma JWJ, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantage of tight control. Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1409–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076463.
50. Vertappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: arming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an openlabel strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1443–49. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092. Epub 2007 May 22.
51. Оттева ЭН. Тщательный контроль – путь к оптимизации лечения больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):58–65. [Otteva EN. Tight control is a way of optimizing the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2010;(2):58–65.]

Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области

Д.Ш. Вайсман[1], В.Н. Сороцкая[2], Р.М. Балабанова[3]

[1]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; [3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

[1]Central Research Institute of Organization and Informatization of Public Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia; [2]Tula State University, Tula, Russia; [3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Давид Шуневич Вайсман
david<dr55@mail.ru

Contact: David Vaisman
david<dr55@mail.ru

Поступила 22.08.13

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) представляют собой актуальную социальную, медицинскую и экономическую проблему, характеризуются широкой распространенностью и составляют в структуре общей заболеваемости и первичной инвалидности населения около 10%, в структуре первичной заболеваемости – около 5%, в структуре смертности – около 0,1%. Для анализа ситуации и внесения необходимых коррективов в организацию медицинской помощи населению важное значение имеет достоверная статистика.
Цель исследования – изучить достоверность показателей заболеваемости и смертности от БКМС в Тульской области.
Материал и методы. Использованы данные статистических отчетов, справочников и баз данных жителей Тульской области, в том числе умерших в 2000–2011 гг.
Результаты. Выявлены различия в темпах прироста общей и первичной заболеваемости, что свидетельствует о неправильном кодировании и недоучете БКМС в медицинских организациях Тульской области.
Проведено комплексное поэтапное статистическое исследование для оценки достоверности показателей смертности, включающее: верификацию баз данных с помощью автоматизированной системы на наличие ошибок, контроль качества посмертной диагностики по четырехзначной подрубрике и в соответствии с рекомендациями ВОЗ; анализ по первоначальной и множественным причинам смерти. Выявлено занижение показателя смертности от ревматоидного артрита примерно на 25%. Обращено внимание на внедрение и использование автоматизированных систем.
Ключевые слова: статистика заболеваемости; статистика смертности; достоверность статистики; болезни костно-мышечной системы; МКБ-10; кодирование; выбор первоначальной причины смерти; множественные причины смерти.
Для ссылки: Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Балабанова РМ. Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):44–48.

RELIABILITY OF THE DATA ON MORBIDITY AND MORTALITY FROM MUSCULOSKELETAL SYSTEM DISEASES IN RESIDENTS OF THE TULA REGION

D.Sh. Vaisman[1], V.N. Sorotskaya[2], R.M. Balabanova[3]

Diseases of the musculoskeletal system (DMSS) are a topical social, medical, and economic problem. They are widespread and account for about 10% of the overall morbidity and primary disability of population, about 5% of primary morbidity, and about 0.1% of mortality. The reliable statistics are important to analyze the situation and make necessary adjustments to the organization of medical care.
Objective. To examine the accuracy of the data on morbidity and mortality from DMSS in the Tula region.
Materials and Methods. Data from statistical reports, reference documents, and databases of Tula region residents (including those who died in 2000–2011) were used.
Results. The inequality in growth rates of general and primary morbidity were revealed, which is indicative of incorrect coding and underestimation of DMSS in medical organizations of the Tula region.
A comprehensive phased statistical study was carried out to assess validity of the mortality data, including the following: verification of databases for errors using an automated system; control of postmortal diagnosis quality using the four-digit subcategory code in accordance with the WHO recommendations; analysis according to the initial and multiple causes of death. Underestimation of mortality from rheumatoid arthritis by about 25% was revealed. Attention was paid to the implementation and use of automated systems.
Keywords: morbidity statistics; mortality statistics; reliability of statistics; diseases of the musculoskeletal system; ICD-10; coding; selection of underlying cause of death; multiple causes of death.
For references: Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Balabanova RM. Reliability of the data on morbidity and mortality from musculoskeletal system diseases in residents of the Tula region. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):44–48.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-44-48

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) представляют собой актуальную социальную, медицинскую и экономическую проблему. Они характеризуются широкой распространенностью и составляют в структуре общей заболеваемости и первичной инвалидности населения около 10%, в структуре первичной заболеваемости – около 5%, в структуре смертности – около 0,1%.

Необходимость продолжительного лечения, длительная реабилитация и стойкая инвалидизация приводят к большим финансовым затратам.

Особое значение имеет достоверная статистика, которая позволяет проанализировать

ситуацию и внести необходимые коррективы в организацию медицинской помощи населению.

Цель исследования – изучить достоверность показателей заболеваемости и смертности от БКМС в Тульской области.

Материал и методы

Для настоящего исследования были использованы данные годовых статистических отчетов по Тульской области по формам: №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», №14 «Сведения о деятельности стационара»; базы данных по смертности за 2000–2011 гг., полученные с помощью автоматизированной системы регистрации смертности, содержащие 373 997 записей (медицинские свидетельства о смерти).

Показатели по Российской Федерации взяты из справочников Министерства здравоохранения Российской Федерации: «Заболеваемость населения России» и «Медико-статистические показатели Российской Федерации».

Использованы данные Росстата, европейских баз данных: «Данные о смертности» (http://data.euro.who.int/hfamdb/) и «Здоровье для всех» (http://data.euro.who.int/hfadb/).

Расчеты показателей заболеваемости и смертности, а также динамического ряда производились обычными статистическими методами.

Результаты и обсуждение

Изучена динамика показателей заболеваемости БКМС в Тульской области по сравнению с Российской Федерацией в целом.

Так, показатель общей заболеваемости болезнями БКМС у взрослого населения Тульской области имеет тенденцию к росту с 9971,9 в 2000 г. до 16 422,7 в 2011 г. на 100 тыс. населения (темп прироста 64,7%). Такая же тенденция наблюдается и среди взрослого населения Российской Федерации: 2000 г. – 9526,5; 2011 г. – 13 958,4 (темп прироста – 46,5%). Уровень общей заболеваемости БКМС взрослого населения Тульской области превышает таковой по Российской Федерации в среднем на 20,6% (табл. 1).

Показатель первичной заболеваемости БКМС у взрослого населения Тульской области с 2000 по 2011 г. имеет волнообразную динамику без четкой тенденции, как и показатель по Российской Федерации, уровень которого в 2011 г. выше уровня 2000 г. Максимальное превышение уровня первичной заболеваемости в Тульской области над показателем по Российской Федерации составляло 31,2% в 2003 г., самый низкий уровень – убыль (-7,1%) отмечен в 2010 г. В среднем превышение уровня первичной заболеваемости в Тульской области над показателем по Российской Федерации составило 12,4%.

По Тульской области показатель общей заболеваемости БКМС с 2000 по 2011 г. увеличился (темп прироста 64,7%), а первичной заболеваемости – снизился (темп убыли 8,0%). Такие различия в темпах прироста общей и первичной заболеваемости свидетельствуют о неправильном кодировании и недоучете БКМС в медицинских организациях Тульской области.

Анализ госпитальной заболеваемости показал, что в 2011 г. в Тульской области из стационаров выбыло 17 060 взрослых, страдавших БКМС, что составило 6,0% от всех выбывших пациентов старше 18 лет (по России в 2011 г. – 5,1%).

Показатель госпитальной заболеваемости БКМС в Тульской области составил 12,7 на 1000 взрослого населения. Для сравнения: Россия (2011) – 9,5; Европа (2009) – 13,7; Австрия – 32,1; Франция – 16,9; Германия – 26,7; Швейцария – 19,0.

Учитывая, что статистика заболеваемости учитывается по обращаемости, т. е. не все пациенты, страдающие БКМС, обращаются за медицинской помощью, более точным индикатором являются показатели смертности.

Динамика общих показателей смертности у жителей Тульской области и Российской Федерации представлена в табл. 2.

Таблица 1 Динамика показателей общей и первичной заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (БКМС) взрослого населения Тульской области и Российской Федерации

Годы	Показатель общей заболеваемости БКМС (на 100 тыс. населения)		Темп прироста (убыли) показателя общей заболеваемости по Тульской обл.	Показатель первичной заболеваемости БКМС (на 100 тыс. населения)		Темп прироста (убыли) показателя первичной заболеваемости по Тульской обл.
	Россия	Тульская обл.		Россия	Тульская обл.	
2000	9526,5	9971,9	**4,5**	3071,4	3317,6	**7,4**
2001	9945,8	10 987,5	**9,5**	3172,8	3559,5	**10,9**
2002	10 415,7	13 353,8	**22,0**	3251,9	4033,7	**19,4**
2003	10 524,1	15 086,1	**30,2**	3199,2	4652,9	**31,2**
2004	11 011,4	16 825,2	**34,6**	3219,1	4587,1	**29,8**
2005	11 399,1	16 005,9	**28,8**	3127,8	3925,8	**20,3**
2006	12 380,0	16 772,7	**26,2**	3370,1	3857,3	**12,6**
2007	12 703,7	16 051,3	**20,9**	3342,2	3533,1	**5,4**
2008	13 117,1	16 265,9	**19,4**	3349,7	3917,7	**14,5**
2009	13 356,5	16 474,4	**18,9**	3294,3	3557,3	**7,4**
2010	13 613,8	16 430,4	**17,1**	3167,1	2956,8	**-7,1**
2011	13 958,4	16 422,7	**15,0**	3149,9	3053,1	**-3,2**
В среднем	–	–	**20,6**	–	–	**12,4**

Уровень общей смертности жителей Тульской области превышает уровень смертности по Российской Федерации в среднем на 36,7%. При этом по Российской Федерации отмечено снижение показателя смертности на 1000 населения с 1529,0 в 2000 г. до 1347,0 в 2011 г., темп убыли – 11,9%; по Тульской области: с 2099,3 в 2000 г. до 1768,5 в 2011 г., темп убыли – 15,8%. И, хотя темп убыли в Тульской области превышает показатель по Российской Федерации, показатель общей смертности в регионе остается высоким.

Для детального изучения причин смерти была использована автоматизированная система регистрации смертности, внедренная в Тульской области с 2000 г.

Анализ по первоначальной причине смерти (ППС) показал, что уровень смертности жителей Тульской области от БКМС превышает уровень по Российской Федерации в среднем в 2,2 раза. Удельный вес БКМС в структуре общей смертности жителей Тульской области составляют 0,11–0,21% (в среднем 0,15%), что выше, чем у жителей Российской Федерации, – 0,08–0,11% (в среднем 0,09%).

Достоверность показателей смертности проверялась поэтапно. На первом этапе проводилась верификация баз данных с помощью автоматизированной системы, включающая выявление ошибок, контроль качества посмертной диагностики по четырехзначной подрубрике и в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2012) [1].

На втором этапе был проведен анализ по ППС в динамике, при этом обращено внимание на правильность выбора ППС в соответствии с правилами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

На третьем этапе проводился анализ по множественным причинам смерти (МПС) [2]. При этом должны были быть определены блоки XIII класса МКБ-10, которые внесли максимальный вклад в смертность от БКМС.

В Тульской области на первом месте стоят «Артропатии» (M00–M25), на втором – «Остеопатии и хондропатии» (M80–M94). Эти два блока обусловили около 80% всей смертности от БКМС.

В блоке «Артропатий» практически ко всем случаям смерти привел ревматоидный артрит (РА) – M05–M08.

Учитывая, что число умерших от РА в течение одного года невелико, удобнее проводить анализ за несколько лет. Так, нами проведен анализ смертности по МПС по базе данных за период 2000–2011 гг.

База данных умерших от РА содержит 233 записи, из них в 167 записях РА был выбран в качестве ППС.

Для определения достаточности базы данных для проведения анализа по МПС используется коэффициент кратности множественных причин смерти (ККМПС), представляющий собой отношение МПС к ППС. База данных считается достаточной, если ККМПС ≥ 2,6.

ККМПС для данной базы составил 3,7.

МПС – это все причины, записанные в свидетельствах о смерти, они включают в себя ППС и конкурирующие – все остальные – причины. Так как официальная статистика использует только одну – ППС, то конкурирующие причины необходимы для анализа по МПС.

Число ППС составляет 27,3% от всех записанных множественных причин. Это означает, что остальные 72,7% причин (конкурирующие причины), записанные в свидетельствах о смерти, без проведения анализа по МПС не используются. Оптимальное соотношение ППС к МПС составляет 1:3 – 1:4.

С помощью автоматизированной системы регистрации смертности была получена структура смертности по МПС (табл. 3).

В части II свидетельства записано 87 состояний, что составляет 14,2% от всех записанных причин (оптимально должно быть 40–50%). В части I на трех строках записано 525 состояний, в среднем это 2,3 состояния на одно свидетельство.

Анализ структуры базы данных показал, что по ППС РА (M05–M08) был выбран в 167 случаях, еще в 66 случаях (28,3%) он был указан в качестве конкурирующей причины смерти (в качестве ППС были выбраны другие состояния).

Вклад в смертность конкурирующих причин составили 445 состояний из 612 МПС. По рангу они распределились так (процент от всех МПС):

Таблица 2 Динамика показателей общей смертности и смертности от БКМС населения Тульской области и Российской Федерации

Год	Показатель общей смертности (на 100 тыс. населения)		Показатель смертности от БКМС (на 100 тыс. населения)		Удельный вес в структуре общей смертности, %	
	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.
2000	1529,0	2099,3	1,7	3,0	**0,11**	**0,14**
2001	1555,7	2145,1	1,6	2,9	**0,10**	**0,14**
2002	1617,2	2183,2	1,5	4,5	**0,09**	**0,21**
2003	1644,2	2262,1	1,5	2,9	**0,09**	**0,13**
2004	1596,0	2171,2	1,3	3,7	**0,08**	**0,17**
2005	1609,9	2195,5	1,4	3,2	**0,09**	**0,15**
2006	1520,6	2091,8	1,4	3,8	**0,09**	**0,18**
2007	1463,9	2040,3	1,3	3,5	**0,09**	**0,17**
2008	1462,4	2042,3	1,3	2,2	**0,09**	**0,11**
2009	1416,8	1937,2	1,3	2,5	**0,09**	**0,13**
2010	1424,6	1929,1	1,3	2,7	**0,09**	**0,14**
2011	1347,0	1768,5	1,3	2,1	**0,10**	**0,12**
В среднем	–	–	1,4	3,1	**0,09**	**0,15**

– болезни органов кровообращения – 160 состояний (26,1%);
– болезни мочеполовой системы – 87 состояний (14,2%);
– БКМС – 66 состояний (10,8%);
– болезни органов дыхания – 40 состояний (6,5%);
– болезни эндокринной системы – 30 состояний (5,0%).

Из 160 состояний из класса «Болезни системы кровообращения» 71 состояние (44,4%) – это сердечная и сердечно-сосудистая недостаточность, которые МКБ-10 не рекомендует включать в медицинские свидетельства о смерти даже в качестве непосредственной причины смерти [3]. В качестве конкурирующих причин использованы преимущественно хронические формы ишемических болезней сердца (42 состояния) и цереброваскулярных болезней (18 состояний), при этом указаны только две острые формы: один инфаркт миокарда и одно острое нарушение мозгового кровообращения. После исключения сердечной и сердечно-сосудистой недостаточности число конкурирующих причин из этого класса сокращается до 89.

Таким образом, после исключения сердечной и сердечно-сосудистой недостаточности ранговое распределение сохраняется, но изменяется удельный вес конкурирующих причин смерти:
– болезни органов кровообращения – 89 состояний (16,5%);
– болезни мочеполовой системы – 87 состояний (16,1%);
– БКМС – 66 состояний (12,2%), *без учета первоначальной причины смерти*;
– болезни органов дыхания – 40 состояний (7,4%);
– болезни эндокринной системы – 30 состояний (5,5%).

При этом ККМПС = 3,2. Это подтверждает пригодность базы данных для анализа по множественным причинам смерти.

На втором месте находятся болезни мочеполовой системы – 87 состояний, из них 70 (80,5%) – это почечная недостаточность, указанная в свидетельствах о смерти как хроническая или неуточненная. Это означает, что почечная недостаточность осложнила течение РА в 11,4% случаев.

Третье место занимают БКМС – 66 состояний, причем все эти состояния – РА, выбранный не в качестве первоначальной, а в качестве конкурирующей причины смерти.

Анализируя правильность выбора ППС, следует отметить, что почти во всех исследуемых случаях РА должен был быть выбран в качестве ППС [4], т. е. имеет место неправильный выбор ППС.

Однако вместо РА – тяжелого хронического заболевания с поражением всех органов и систем – в качестве ППС были выбраны хронические формы ишемических болезней сердца (29 случаев), цереброваскулярных заболеваний (10 случаев), язва желудка с кровотечением (5 случаев), по два случая: пиелонефрита, хронического бронхита, пневмонии, сердечной недостаточности, по одному случаю: инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, отека мозга, анемии и других заболеваний. Все это свидетельствует о неправильном выборе ППС и о недостоверности показателя смертности от РА, который оказался занижен примерно на 25%. Аналогичные данные были получены другими исследователями при анализе смертности в г. Москве [5–7].

На четвертом месте – болезни органов дыхания. В их структуре 60% – это гипостатические, или застойные, пневмонии и отек легкого (по 12 случаев), остальные состояния – хронические бронхиты, эмфизема, дыхательная недостаточность. Пневмонии осложнили течение РА в 2,0% случаев (12 состояний).

Пятое место занимают болезни эндокринной системы. Из 30 случаев 26 (86,7%, или 4,2% от всех случаев) составляет амилоидоз почек. Это означает, что в 4,2% случаев РА осложнился амилоидозом почек.

Если расположить по рангу записанные в свидетельствах осложнения, то на первом месте находится почечная недостаточность (11,4%), на втором – амилоидоз почек (4,2%), на третьем – пневмонии (2,0%).

При экспертной оценке правильности оформления свидетельств о смерти выявлено, что логическая последовательность патогенеза болезни практически не указывается, что не дает возможности достоверного анализа осложнений РА.

Проводимый анализ по МПС позволяет выявлять дефекты оформления свидетельств о смерти, кодирования и выбора ППС, определять частоту имеющихся осложнений и логическую последовательность патогенеза, приводящую к смерти при РА, что немаловажно для определения тактики ведения пациентов и разработки методов патогенетической терапии.

По комплексу имеющейся информации можно судить о достоверности статистики смертности от конкретных заболеваний, в данном случае от РА. Аналогично можно провести анализ по МПС и по второму блоку БКМС – «Остеопатии и хондропатии» – для вывода о достоверности полученной информации.

Таким образом, проведенное с помощью автоматизированной системы комплексное исследование позволило выявить ошибки оформления медицинских свидетельств о смерти, кодирования и выбора ППС.

Все это необходимо для получения качественной и достоверной информации о смертности для государственной статистической отчетности, что дает возможность корректировать проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности.

Таблица 3 Структура смертности жителей Тульской области, умерших в 2000–2011 гг. от РА

Причины смерти	Число всех записанных состояний и удельный вес	
	абс.	%
ППС (РА)	167	27,3
МПС, в том числе:	612	100,0
болезни костно-мышечной системы	233	38,1
болезни системы кровообращения	160	26,1
болезни мочеполовой системы	87	14,2
болезни органов дыхания	40	6,5
болезни эндокринной системы	30	5,0
болезни органов пищеварения	23	3,8
симптомы	11	1,8
болезни нервной системы	7	1,1
новообразования	3	0,5
прочие состояния	18	2,9
ККМПС	3,7	–

Выводы

1. Уровень общей заболеваемости БКМС взрослого населения Тульской области превышает таковой по Российской Федерации в среднем на 20,6%. Максимальное превышение уровнем первичной заболеваемости в Тульской области показателя по Российской Федерации составляло 31,2% в 2003 г., самый низкий уровень – убыль (-7,1%) – в 2010 г. В среднем превышение уровнем первичной заболеваемости в Тульской области показателя по Российской Федерации составило12,4%.

2. Показатель общей заболеваемости БКМС взрослого населения Тульской области с 2000 по 2011 г. увеличился (темп прироста 64,7%), а первичной заболеваемости – снизился (темп убыли 8,0%). Такие различия в темпах прироста общей и первичной заболеваемости свидетельствуют о неправильном кодировании и недоучете БКМС в медицинских организациях Тульской области.

3. Показатель госпитальной заболеваемости БКМС в Тульской области составил 12,7 на 1000 взрослого населения, что выше показателя по России (2011 г. – 9,5), но ниже показателя по Европе (2009 г. – 13,7).

4. Для детального изучения причин смерти, снижения числа ошибок кодирования и выбора первоначальной причины смерти необходимо использование автоматизированной системы регистрации смертности.

5. Уровень смертности жителей Тульской области от БКМС (в среднем 3,1 на 100 тыс. населения) превышает уровень по Российской Федерации (в среднем 1,4 на 100 тыс. населения) в среднем в 2,2 раза.

6. Достоверность показателей смертности должна проверяться поэтапно, включая верификацию баз данных, анализ по ППС и МПС, контроль качества посмертной диагностики по четырехзначной подрубрике и в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

7. В Тульской области два блока БКМС: «Артропатии» (М00–М25) и «Остеопатии и хондропатии» (М80–М94) – обусловили около 80% всей смертности от БКМС.

8. Проведенный анализ по МПС умерших от РА выявил недостатки в оформлении свидетельств о смерти, кодировании и выборе ППС.

9. Неправильный выбор ППС привел к занижению показателя смертности от РА примерно на 25%.

10. РА осложнялся: почечной недостаточностью – в 11,4% случаев, амилоидозом почек – в 4,2% случаев, пневмонией – у 2,0% пациентов. Эти данные нельзя считать достоверными, так как в свидетельствах о смерти не всегда указывается логическая последовательность патогенеза болезни.

11. Для получения достоверной информации о смерти необходимо проведение обучения врачей правильному оформлению свидетельств о смерти, кодированию и выбору ППС.

12. Проведенное с помощью автоматизированной системы комплексное статистическое исследование позволяет выявлять ошибки оформления свидетельств о смерти, кодирования, выбора ППС, а после их устранения получать качественную и достоверную информацию о смертности.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улучшение качества и использования информации о рождении, смерти и причинах смерти: руководство для стандартизованного анализа ситуации в странах. Европейское региональное бюро ВОЗ; 2012, 78 с. [Uluchshenie kachestva i ispol'zovaniya informatsii o rozhdenii, smerti i prichinakh smerti: rukovodstvo dlya standartizovannogo analiza situatsii v stranakh. Evropeiskoe regional'noe byuro VOZ; 2012, 78 p.]
2. Вайсман ДШ. Использование международной классификации болезней в практике врача. Тула: Гриф и К; 2007. 152 с. [Vaisman DSh. Ispol'zovanie mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei v praktike vracha. Tula: Grif i K; 2007. 152 p.]
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр: В 3-х т. Женева: ВОЗ; 1995–1998. [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em; 10-i peresmotr: V 3 t. Geneva: WHO; 1995–1998.]
4. Сороцкая ВН, Вайсман ДШ. Принципы кодирования ревматологических заболеваний и правила заполнения «Медицинского свидетельства о смерти»: Методическое пособие. Тула; 2005. 96 с. [Sorotskaya VN, Vaisman DSh. Printsipy kodirovaniya revmatologicheskikh zabolevanii i pravila zapolneniya «Meditsinskogo svidetel'stva o smerti»: Metodicheskoe posobie. Tula; 2005. 96 p.]
5. Демина АБ, Раденска-Лоповок СГ, Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Терапевтический архив. 2005;77(4);77–82. [Demina AB, Radaneska-Lopovok SG, Folomeeva OM, Erdes Sh. Causes of death in patients with rheumatic diseases in Moscow. Terapevticheskii arkhiv. 2005;77(4);77–82.]
6. Демина АБ, Раденска-Лоповок СГ, Фоломеева ОМ, Эрдес Ш. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве. Клиническая медицина. 2005;1:34–43. [Dyomina AB, Radenska-Lopovok SG, Folomeyeva OM, Erdes Sh. The causes of death of patients with rheumatic diseases in Moscow. Klinicheskaya meditsina. 2005;1:34–43.]
7. Демина АБ, Раденска-Лоповок СГ, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Анализ структуры летальных исходов и причин смерти при ревматических заболеваниях в г. Москве. Научно-практическая ревматология. 2004;(2):25–31. [Demina AB, Radenska-Lopovok SG, Folomeeva OM, Erdes ShF. Analisis of lethal outcomes structure and mortality causes in rheumatic diseases in Moscow. Rheumatology Science and Practice. 2004;(2):25–31.]

Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоретическими переломами позвонков

Л.П. Евстигнеева[1], Е.В. Кожемякина[1], Е.В. Негодаева[2], Г.А. Гусельникова[1] А.А. Белкин[3], Д.Н. Викулова[3], Н.Б. Белкин[3], О.М. Лесняк[2]

[1]ГБУЗ Свердловской области «Областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Екатеринбург, Россия; [3]АНО «Клинический институт мозга», Екатеринбург, Россия

[1]Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia; [2]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; [3]Clinical Institute of the Brain, Yekaterinburg, Russia

Контакты: Людмила Петровна Евстигнеева **levstigneyeva@mail.ru**

Contact: Lyudmila Evstigneeva **levstigneyeva@mail.ru**

Поступила 07.10.13

Переломы позвонков при остеопорозе (ОП) сопровождаются снижением качества жизни (КЖ) и функциональными ограничениями. Физические упражнения часто рекомендуются таким пациентам с целью уменьшения боли, улучшения КЖ и функционального состояния.

Цель – оценить влияние физических упражнений на КЖ, функциональные показатели, равновесие у пациентов с остеопоретическими переломами позвонков.

Материал и методы. В исследование включено 78 женщин с переломами позвонков и хронической болью в спине (40 в основной и 38 в контрольной группе). Средний возраст в основной группе составил 70,7±8,1 года, в контрольной – 67,6±7,0 года (p=0,35). Изучаемые показатели перед началом исследования статистически значимо не различались между группами. Занятия физическими упражнениями в основной группе проводились по 40 мин 2 раза в неделю в течение 12 мес. Пациентам контрольной группы было рекомендовано придерживаться физической активности, которая была до начала исследования. Оценка изучаемых показателей в начале исследования и через 12 мес проводилась с помощью опросника QUALEFFO-41, компьютерной системы диагностики нарушения равновесия и теста «Встань и иди».

Результаты. Через 12 мес в основной группе получено статистически значимое улучшение КЖ, как по общему баллу (41,2) по сравнению с контролем (57,3; p<0,0001), так и по значениям всех доменов, а также показателей равновесия в тестах «Подъем из положения сидя» и «Приставной шаг». При проведении теста «Встань и иди» через 12 мес в основной группе отмечалось статистически значимое уменьшение времени выполнения теста с 12,1±3,8 до 10,8±2,5 с (p=0,028) и отсутствие динамики в контроле (11,1±3,4 и 11,1±2,8 с соответственно).

Выводы. Физические упражнения улучшают КЖ, функциональную активность и равновесие у пациентов с остеопоретическими переломами позвонков.

Ключевые слова: остеопороз; переломы позвонков; физические упражнения.

Для ссылки: Евстигнеева ЛП, Кожемякина ЕВ, Негодаева ЕВ и др. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоретическими переломами позвонков. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):49–55.

EFFICACY OF PHYSICAL EXERCISES IN PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES

L.P. Evstigneeva[1], E.V. Kozhemyakina[1], E.V. Negodaeva[2], G.A. Gusel'nikova[1], A.A. Belkin[3], D.N. Vikulova[3], N.B. Belkin[3], O.M. Lesnyak[2]

Vertebral fractures in osteoporosis (OP) patients are accompanied by a decrease in quality of life (QoL) and functional limitations. Physical activity is often recommended for such patients to reduce pain, improve QoL, and functional status.

Objective. To assess the impact of exercises on QOL, functional performance, and balance in patients with osteoporotic vertebral fractures.

Material and Methods. The study included 78 women with vertebral fractures and chronic back pain (40 patients in the study group and 38 patients in the control group). The average age of patients in the study group was 70.7 ± 8.1 years; in the control – 67.6 ± 7.0 years (p = 0.35). The studied parameters did not significantly differ for two groups at the beginning of the study. In the study group, physical exercises were conducted for 40 minutes twice a week during 12 months. Patients in the control group were recommended to follow the same physical activity as it was prior to the study. Evaluation of the studied parameters at study baseline and 12 months later was carried out using the QUALEFFO-41 questionnaire, a computer system for disequilibrium diagnostics and the «Stand up and walk» test.

Results. After 12 months, a statistically significant improvement in QoL was observed among patients of the study group, both in the total score (41.2) compared with the control (57.3, p<0.0001), and in values of all domains, as well as results of the «Rise from a sitting position» and «Chasse step» balance tests. After 12 months, the study group showed a statistically significant reduction of time required to execute the «Stand up and walk» test from 12.1 ± 3.8 to 10.8 ± 2.5 s (p = 0.028), while no changes were observed in the control group (11.1 ± 3.4 and 11.1 ± 2.8 s respectively).

Exercises improve QoL, functional activity and balance in patients with osteoporotic vertebral fractures.

Keywords: osteoporosis; vertebral fractures; physical exercises.

For references: Evstigneeva LP, Kozhemyakina EV, Negodaeva EV, et al. Efficacy of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):49–55.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-49-55

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Одним из типичных вариантов переломов при ОП являются переломы позвонков. Их распростра-

ненность у лиц 50 лет и старше высока и, по данным российских исследований, колеблется у мужчин от 7,2 до 12%, у женщин от 7 до 16% [1, 2]. Переломы позвонков ведут к увеличению риска последующих переломов, снижению качества жизни (КЖ), инвалидизации и повышенной смертности [3, 4].

Пациенты с переломами позвонков часто испытывают боль в спине, которая может быть вызвана как самими переломами, так и вторичными изменениями со стороны межпозвонковых суставов и мышечно-связочного аппарата, окружающего позвоночник, особенно в отдаленном периоде. Лечение таких пациентов должно быть комплексным и включать в себя медикаментозные и немедикаментозные методы. Препараты патогенетического действия направлены на нормализацию костного ремоделирования и снижение риска переломов. Известно, что при их регулярном приеме риск последующих переломов снижается в среднем на 50% в год [5]. Физические упражнения могут увеличивать мышечную силу, улучшать координацию движений, уменьшать боль и повышать КЖ [6]. К тому же выполнение физических упражнений не требует значительных материальных затрат и специального оборудования и доступно в домашних условиях. Пациенты с остеопоретическими переломами позвонков должны придерживаться специально разработанных комплексов упражнений, отличающихся от упражнений для здоровых людей как по виду, так и по интенсивности их выполнения в связи с высоким риском новых переломов. Исследования по оценке эффективности физических упражнений у пациентов с остеопоретическими переломами позвонков немногочисленны и не единообразны по методологии [7–13], а их результаты неоднозначны [14, 15].

Целью настоящей работы являлась оценка влияния физических упражнений на КЖ и функциональное состояние пациентов с остеопоретическими переломами позвонков и болью в спине.

Материал и методы

В исследование включались женщины 50 лет и старше с постменопаузальным ОП, осложненным переломами позвонков давностью более 6 мес и хронической болью в спине. Критериями исключения были: вторичный ОП, остеомаляция, воспалительные заболевания суставов и позвоночника, диффузные заболевания соединительной ткани, онкопатология в течение последних 5 лет, значимые функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной систем, почек, прием глюкокортикоидов в течение последнего года.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, где были предупреждены, что с равной вероятностью они могут попасть в группу, выполняющую упражнения под руководством инструктора по разработанной методике, или сохранить свой прежний уровень физической активности.

Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 1:1. Рандомизация проводилась с помощью предварительно сгенерированных рандомизационных номеров, вложенных в непрозрачные конверты. Конверты вскрывались независимым лицом, не имеющим информации о пациентах, после подписания пациентом информированного согласия. Рандомизационный номер сообщался исследователю по телефону.

Продолжительность исследования составила 12 мес.

Пациенты основной группы выполняли специально разработанную программу физических упражнений в зале лечебной физкультуры (ЛФК) с частотой два раза в неделю под руководством инструктора [16]. Продолжительность занятия составляла 40 мин. Комплекс состоял из трех частей.

1. *Вводная часть:* подготовка больного к выполнению специальных упражнений в основной части. Использовались исходные положения: сидя на стуле, стоя, стоя у опоры, стоя с предметами (палками); упражнения в ходьбе. Во вводной части занятий использовались динамические упражнения для мелких и средних мышечных групп и суставов верхних и нижних конечностей. Темп выполнения – средний, амплитуда – максимально возможная для пациента, продолжительность 8 мин (20% от общего времени занятия).

2. *Основная часть* включала специальные упражнения, направленные на решение главных задач. Эти упражнения занимали до 70% всей длительности занятия (28 мин). Использовались исходные положения: лежа на спине, на боку, на животе, коленно-кистевое. В основной части занятия в течение 10 мин выполнялись динамические упражнения для крупных мышечных групп и суставов с целью укрепления мышц-разгибателей, увеличения подвижности в грудном отделе позвоночника, улучшения осанки. Затем в течение 14 мин выполнялись упражнения в изометрическом режиме для укрепления мышц нижних конечностей, брюшного пресса и разгибателей спины. Упражнения чередовались с дыхательными в соотношении 1:5 для снижения физической нагрузки. В данном комплексе не использовались сгибания в позвоночнике и упражнения с осевой нагрузкой.

3. *Заключительная часть* – для постепенного снижения нагрузки, полученной в основной части. Использовались дыхательные упражнения в сочетании с динамическими для верхних конечностей и диафрагмальное дыхание. Этот период занимал 10% от общего времени и был равен 4 мин. Темп – медленный, амплитуда – максимально возможная.

После заключительной части в течение нескольких минут применялись релаксационные техники и аутогенная тренировка в исходном положении лежа на спине.

При невозможности регулярного посещения занятий была предусмотрена возможность выполнения пациентами комплекса упражнений в домашних условиях после соответствующего обучения под руководством инструктора. Пациентам, занимающимся самостоятельно, выдавали буклет с описанием комплекса и компакт-диск с записью упражнений.

Пациентам контрольной группы предлагали придерживаться привычного уровня физической активности. Они могли продолжать самостоятельно выполнять упражнения дома, если делали это до включения в исследование.

Показатели эффективности: *основной* – КЖ через 12 мес от начала исследования; *дополнительные* – нарушение равновесия, выраженность грудного кифоза, частота падений и переломов.

КЖ оценивали с помощью опросника QUALEFFO-41, разработанного и валидированного спе-

циально для пациентов с остеопоретическими переломами позвонков и болью в спине [17]. Оценка опросника включала как общий счет, так и счет в 7 доменах: боль, повседневная активность, работа на дому, подвижность, отдых и общение, общее состояние здоровья, душевное состояние. Три домена из перечисленных (повседневная активность, работа на дому, подвижность) отражали физическое функционирование. Наихудшее КЖ в любом из доменов и при общем счете соответствовало 100 баллам, наилучшее – 0.

Для оценки нарушения равновесия и его динамики использовалась стабилометрия. Исследование проводилось на компьютерной постурографической системе диагностики нарушений баланса и навыков движения Balance Master® System NeuroCom®, предназначенной для проведения объективной количественной оценки нарушений баланса и постуральной функции различного происхождения. Для настоящего исследования были выбраны три теста, оценивающие координацию и балансировку, изменение которых могло отражать патологию опорно-двигательного аппарата.

1. Тест на удержание равновесия в статической позе, с помощью которого проводится количественная оценка массы, удерживаемой каждой ногой, в процентах от массы тела. Оценка проводится в четырех положениях: с прямыми ногами, а также при сгибании коленных суставов под углом 30°, 60° и 90°. Оценивается распределение массы на каждую ногу (в процентах от массы тела) и рассчитывается разница между ногами (допустимая разница в норме варьирует от 5 до 15% в зависимости от возраста пациента). Увеличение асимметрии между ногами может соответствовать патологии опорно-двигательного аппарата или наличию двигательного неврологического дефицита.

2. Тест «Подъем из положения сидя» обеспечивает оценку баланса во время подъема пациента из положения сидя без помощи рук, при этом оцениваются следующие параметры: а) время переноса центра тяжести – время с момента подачи вербальной/цветовой команды пациенту до момента, когда центр тяжести пациента будет расположен над его стопами (секунды); б) распределение опоры между ногами в процессе подъема (проценты от массы тела).

3. Тест «Приставной шаг» выполняется следующим образом: пациенту предлагается пройти по одной линии, приставляя носок к пятке, остановиться по команде и сохранять равновесие в течение 5 с. Оцениваются следующие параметры: а) расстояние бокового отклонения между соседними шагами (сантиметры); б) колебания центра тяжести в течение 5 с после прекращения движения по команде (градусы в секунду).

У пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, мышечной слабостью или вестибулярным дефицитом при выполнении второго и третьего тестов наблюдаются увеличение времени, высокие показатели колебания центра тяжести, неравномерное распределение опоры между ногами и увеличение бокового отклонения между шагами. Для получения более достоверного результата компьютерная система предусматривает трехкратное повторение каждой пробы второго и третьего тестов. Нормальные показатели рассчитываются компьютерной системой автоматически для каждого пациента с учетом его возраста и роста.

Для оценки равновесия и скорости ходьбы использовался тест «Timed Up and Go» («Встань и иди»). При выполнении данного теста пациенту предлагалось встать со стула, пройти 3 м, вернуться назад и сесть. Оценка теста проводилась дважды с измерением времени в секундах. В анализ включался лучший результат.

Выраженность грудного кифоза оценивали измерением расстояния между стеной и затылком. При этом больному предлагалось встать, прислонившись к стене спиной, ягодицами, пятками, сохраняя прямое положение головы, но стараясь максимально приблизить голову к стене.

В ходе исследования все пациенты вели специально разработанные дневники, где записывали принимаемое лечение, случаи падений, переломов, нежелательные реакции. Больные основной группы также отмечали регулярность занятий ЛФК. Пациенты обеих групп продолжали принимать препараты для лечения ОП. С целью поддержания приверженности выполнению упражнений для пациентов основной группы были предусмотрены телефонные контакты в случае пропусков занятий и если они занимались ЛФК в домашних условиях.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев (тесты Вилкоксона, Манна—Уитни, χ^2) в программе Statistica 6.0. Данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (σ) для правильного распределения и как медиана (Me) и [25-й; 75-й перцентили] для неправильного распределения. При обработке данных использовался метод анализа в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis, ITT), когда исходы рассматриваются в группах, выделенных при рандомизации, независимо от фактически получаемого лечения.

Результаты стабилометрии оценивали слепым методом.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований Свердловской областной клинической больницы №1.

Результаты

Всего было включено 78 больных с остеопоретическими переломами позвонков и хронической болью в спине: в основную группу вошли 40, в контрольную — 38 пациентов. К концу исследования под наблюдением остались 76 из них (39 в основной и 37 в контрольной группе). Основные социально-демографические данные и показатели, влияющие на исход, представлены в табл. 1.

Изучаемые показатели (КЖ, результаты стабилометрии) при включении в исследование статистически значимо не различались между группами (табл. 2 и 3). Время выполнения теста «Встань и иди» также не различалось в основной и контрольной группах, составив соответственно 12,1±3,8 и 11,1±3,4 с. Различия касались лишь грудного кифоза, который был более выражен в основной группе: расстояние между стеной и затылком в основной группе составило в среднем около 3,97 см, в контрольной – 2,66 см (p=0,03).

За время исследования 25 из 40 пациентов, рандомизированных в основную группу, выполняли упражнения в зале ЛФК под руководством инструктора и 12 занимались дома по предложенной программе после обучения инструктором. Всего ЛФК занимались 37 пациентов основной группы, 21 из них регулярно выполнял упраж-

Таблица 1 Характеристика выборки до начала исследования

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=38)	Статистическая значимость, p
Возраст, годы, M±σ	70,7±8,1	67,6±7,0	0,350
Образование, n (%):			
среднее	22 (55)	24 (63)	0,640
высшее	18 (45)	14 (37)	
Число пациентов с давностью перелома, n (%)			
от 6 до 12 мес	4 (10)	3 (7,9)	0,745
>1 года	36 (90)	35 (92,1)	
Число сломанных позвонков у отдельных лиц, Me (min–max)	2 (1–11)	2 (1–14)	0,302
Боль по визуальной аналоговой шкале, мм, M±σ	60,8±15,8	59,9±18,0	0,664
Число пациентов, выполняющих упражнения дома, n (%)	26 (65)	18 (47,4)	0,116
Время занятия физическими упражнениями среди выполнявших упражнения, минуты в неделю, Me [25-й; 75-й перцентили]	88,8 [60,0; 157,5]	121,3 [75,0; 200,0]	0,683
Число пациентов, принимавших препараты патогенетического действия (бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин), n (%)	23 (57,5)	25 (65,8)	0,452
Число пациентов с сопутствующими заболеваниями, n (%):			
сердечно-сосудистой системы	34 (85)	31 (81,6)	0,685
опорно-двигательного аппарата (кроме ОП)	34 (85)	32 (84,2)	0,923
органов пищеварения	17 (42,5)	19 (50)	0,506
мочевыделительной системы	8 (20)	8 (21,1)	0,908
органов дыхания	6 (15)	7 (18,4)	0,685

нения с частотой 2 раза в неделю в течение года (13 в зале ЛФК и 8 дома), еще у 12 пациентов число пропущенных занятий не превышало 20% от общего их числа. В контрольной группе 15 из 18 больных, выполнявших упражнения дома до начала исследования, продолжали занятия в период наблюдения.

Среди лиц, занимающихся ЛФК, в основной группе время выполнения упражнений на конец исследования возросло с 88,8 до 140,0 мин в неделю (p=0,0016). В контрольной группе соответствующий показатель снизился с 121,25 до 90,0 мин в неделю (p=0,575).

К концу исследования при оценке QUALEFFO-41 в основной группе отмечалась достоверно более благоприятная динамика показателей КЖ, как по общему баллу, так и по всем доменам (см. табл. 2). В основной группе улучшение по сравнению с исходным визитом наблюдалось по общему баллу и по доменам: боль, повседневная активность, работа на дому, подвижность, общее состояние здоровья. В контрольной группе в сравнении с первым визитом статистически значимо ухудшились показатели общего счета и доменов: подвижность, общее состояние здоровья, душевное состояние. Число пациентов, отметивших улучшение КЖ, в основной группе составило 78,9%, в контроле – 27,8% (p<0,0001).

По данным стабилометрии равновесие в статической позе с прямыми и согнутыми в коленях ногами достоверно не изменилось ни в основной, ни в контрольной группе (см. табл. 3). В то же время результаты тестов «Подъем из положения сидя» и «Приставной шаг» достоверно ухудшились в контрольной группе и существенно не менялись в основной.

При проведении теста «Встань и иди» через 12 мес межгрупповых различий выявлено не было, но наблюдалось статистически значимое улучшение в основной группе с уменьшением времени выполнения теста с 12,1±3,8 до 10,8±2,5 с (p=0,028) и отсутствие динамики в контроле (11,1±3,4 и 11,1±2,8 с соответственно).

Выраженность грудного кифоза достоверно уменьшилась в основной группе. В контрольной группе его уменьшение не достигало статистической достоверности. В конце исследования достоверных различий между группами по динамике этого показателя не было. В основной группе расстояние от затылка до стены уменьшилось с 3,97 до 3,14 см (p=0,04), в контрольной – с 2,66 до 2,36 см (p=0,46).

При оценке количества падений и переломов статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Число падений в основной группе было 48, в контроле – 37 (p=0,496), число лиц с падениями в основной группе – 23, в контроле – 19 (p=0,504). За год наблюдения переломы позвонков и периферических костей наблюдались у 7 больных контрольной и у 4 основной группы. При этом переломы позвонков зафиксированы у 2 пациентов основной и у 2 контрольной группы, а переломы периферических костей – у 2 и 5 больных соответственно, но статистической значимости эти различия не достигали. Связи переломов с выполнением упражнений не отмечено. Нежелательные реакции на фоне ЛФК наблюдались только у одной пациентки. Выполнение упражнений в коленно-кистевом положении вызвало усиление боли в коленном суставе. В дальнейшем это исходное положение для данной пациентки было исключено.

Во время наблюдения большинство пациентов получали патогенетическое лечение ОП. К концу исследования бисфосфонаты и стронция ранелат принимали 24 больных основной и 24 – контрольной группы. Кальцитонин получали соответственно 14 и 13 пациентов. Статистически значимых различий по медикаментозному лечению между группами выявлено не было.

Проведен анализ изменений изучаемых показателей в основной группе в зависимости от регулярности выполнения упражнений и места выполнения (дома или в зале ЛФК), но в связи с малой численностью подгрупп статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 2 Динамика показателей КЖ у пациентов основной и контрольной групп (баллы, M±σ)

Показатель	Группы	Исходно	Через 12 мес	Статистическая значимость при сравнении между группами через 12 мес, p
Боль	Основная	61,8±17,2	48,1±19,6***	0,0000
	Контрольная	66,5±16,3	65,9±14,5	
Повседневная активность	Основная	29,6±15,3	25,0±12,5*	0,0008
	Контрольная	35,1±14,1	35,9±14,0	
Работа на дому	Основная	45,0±11,3	35,1±11,7***	0,0000
	Контрольная	49,0±12,5	48,9±13,4	
Подвижность	Основная	36,3±11,1	29,0±9,6***	0,0000
	Контрольная	39,1±14,8	46,3±13,5**	
Отдых, общение	Основная	70,4±17,1	66,6±13,3	0,0014
	Контрольная	73,7±13,9	77,6±17,1	
Общее состояние здоровья	Основная	71,1±12,0	65,4±14,9*	0,0001
	Контрольная	70,6±14,8	79,3±12,5***	
Душевное состояние	Основная	47,1±12,0	47,2±10,9	0,0369
	Контрольная	49,8±14,1	53,8±14,6*	
Общий балл	Основная	50,1±8,8	44,2±7,5***	0,0000
	Контрольная	53,1±9,5	56,6±9,4**	

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 при сравнении с исходным визитом.

Обсуждение

Лечение пациентов с остеопоретическими переломами позвонков должно быть комплексным и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Физические упражнения являются частью лечебных программ и часто рекомендуются пациентам с данной патологией. Нами оценивалась эффективность ЛФК у женщин старших возрастных групп с переломами позвонков. Анализировались КЖ, равновесие и скорость ходьбы, выраженность грудного кифоза, риск падений и переломов.

Оценка пациентом КЖ является ценным инструментом в исследованиях по оценке эффективности вмешательств и используется наряду с оценкой показателей, выполненной врачом. Только сам пациент может оценить уровень испытываемой им боли, возможность выполнения действий в повседневной жизни и душевное состояние. В нашем исследовании оценка КЖ с помощью опросника QUALEFFO-41 показала статистически значимое улучшение в основной группе как общего балла, так и баллов по всем доменам в сравнении с контролем. Столь хороший эффект показан не во всех исследованиях. Так, в ряде работ [7, 12, 13] улучшение КЖ наблюдалось только в части доменов. При этом в исследовании K.L. Bennell и соавт. [7] на 20 больных проводилась оценка комплексного вмешательства с применением массажа, мануальной терапии и обучения. Возможно, поэтому было достигнуто значительное уменьшение боли и улучшение КЖ, несмотря на небольшой объем выборки. В исследованиях с гетерогенной выборкой, включающей пациентов как с переломами, так и без переломов позвонков, либо не показано улучшения КЖ [18], либо наблюдалось ухудшение в основной группе при оценке ментальности [19]. Столь неоднозначные результаты могут быть обусловлены самыми разными причинами, включая характеристики включенных пациентов, программы упражнений, продолжительность наблюдения, численность выборок. Следует отметить, что все упомянутые выше исследования были открытыми.

При стабилометрии показатели равновесия в статической позе достоверно не изменились ни в основной, ни в контрольной группе. Однако следует отметить, что и на первом, и на последнем визите их значения не выходили за пределы нормальных для данного теста величин. В то же время у пациентов основной группы в конце исследования в тестах, связанных с удержанием равновесия при движении, отмечались достоверно более благоприятные результаты, чем в контроле. Эти различия были обусловлены улучшением показателей в основной группе и ухудшением в контрольной. Ранее изучение равновесия проводилось лишь в нескольких работах. В них было показано положительное действие упражнений на равновесие [9, 13, 18].

Для оценки равновесия и функции ходьбы мы использовали тест «Встань и иди», который показал небольшое, но статистически значимое улучшение в основной группе без достоверных межгрупповых различий. В других исследованиях, где использовался данный тест, результаты были неоднородными: в двух из них [7, 13] не было выявлено межгрупповых различий, в двух других работах [8, 10] динамика у больных основной группы была более благоприятной, чем в контроле. Улучшение результатов теста «Встань и иди» в нашем исследовании согласуется с улучшением показателей в тестах по оценке равновесия при стабилометрии, а также с положительной динамикой в доменах физического функционирования по опроснику КЖ (повседневная активность, работа на дому, подвижность). В то же время следует отметить, что улучшение функциональных показателей, отражающих равновесие при проведении теста «Встань и иди» и при стабилометрии, было более умеренным, чем улучшение функциональных возможностей по опроснику КЖ. Такое расхождение может быть связано с тем, что упражнения направлены больше на укрепление мышц и уменьшение боли, чем на тренировку равновесия.

Таблица 3 Динамика показателей стабилометрии

Показатель	Группы	Исходно, Me [25-й; 75-й перцентили]	Через 12 мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	Сравнение между группами через 12 мес, p
Удержание равновесия в статической позе:				
с прямыми ногами	Основная	6,0 [2,0; 14,0]	10,0 (2,0; 16,0]	0,2025
	Контрольная	6,0 [2,0; 10,0]	6,0 [2,0; 13,0]	
с ногами, согнутыми в коленях под углом 30°	Основная	8,0 [4,0; 12,0]	6,0 [4,0; 12,0]	0,8602
	Контрольная	6,0 [4,0; 12,0]	7,0 [4,0; 14,0]	
с ногами, согнутыми в коленях под углом 60°	Основная	8,0 [4,0; 16,0]	8,0 [4,0; 12,0]	0,5788
	Контрольная	9,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	
с ногами, согнутыми в коленях под углом 90°	Основная	6,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 14,0]	0,5050
	Контрольная	8,0 [4,0; 16,0]	7,0 [2,0; 12,0]	
Тест «Подъем из положения сидя»:				
время переноса центра тяжести, с	Основная	0,62 [0,4; 1,0]	0,60 [0,4; 0,9]	**0,0162**
	Контрольная	**0,67 [0,36; 0,96]**	**1,01 [0,59; 1,9]** **	
распределение опоры между ногами, %	Основная	7,00 [5,0; 13,0]	7,00 [5,0; 13,0]	0,7138
	Контрольная	7,00 [4,0; 12,0]	8,00 [5,0; 15,0]	
Тест «Приставной шаг»:				
расстояние бокового отклонения	Основная	8,10 [6,9; 10,2]	8,90 [7,8; 12,4]	0,9746
между соседними шагами, см	Контрольная	**7,90 [6,9; 12,6]**	**8,85 [7,9; 11,95]** **	
колебания центра тяжести после	Основная	5,90 [5,0; 7,4]	6,0 [4,0; 8,0]	**0,0171**
прекращения движения, градусы в секунду	Контрольная	**6,35 [5,1; 8,3]**	**7,8 [4,9; 12,75]** *	

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01 по сравнению с исходным визитом

Нами отмечено уменьшение выраженности грудного кифоза у лиц, выполняющих упражнения, что немаловажно, так как усиленный грудной кифоз является независимым фактором риска последующих переломов [20]. Изменение грудного кифоза у пациентов, выполняющих физические упражнения, ранее изучалось в нескольких исследованиях [7, 11, 18, 19], но его уменьшение доказано только в одном из них [18]. Однако следует учесть, что выборка в данном исследовании была неоднородна и включала пациентов как с переломами, так и без переломов позвонков.

Мы наблюдали неплохую приверженность наших пациентов выполнению упражнений: 82,5% из них выполняли не менее 80% заданной программы. Хорошая приверженность в нашем исследовании может быть обусловлена выполнением упражнений с инструктором, контактами с пациентами в случае пропусков занятий, а также применением релаксационной техники и аутогенной тренировки в конце занятий. Визуальная релаксация оказывала положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов. Они становились более доброжелательными и с удовольствием посещали занятия, что помогло сохранить приверженность ЛФК.

В настоящей работе не ожидалось и не показано снижение риска переломов на фоне ЛФК. Только в одном исследовании [21] при выполнении упражнений в течение 12 лет было показано статистически незначимое снижение риска переломов на 0,32 (95% ДИ 0,08–1,05; p=0,074). Однако данная когорта включала пациентов с постменопаузальным ОП без переломов позвонков, проводились занятия большей интенсивности с включением прыжков, высокоинтенсивных аэробных и силовых упражнений, что не рекомендовано для лиц с остеопоретическими переломами позвонков, у которых упражнения должны быть щадящими с исключением осевой нагрузки и прыжков для предотвращения новых переломов. Ни в одном из проведенных исследований у пациентов с остеопоретическими переломами позвонков не выявлено снижения риска переломов [14, 15]. Большее значение имела оценка риска переломов на фоне выполнения упражнений как показатель их безопасности. В анализируемой литературе только одно исследование [22] показало увеличение риска переломов при упражнениях, включающих сгибание, по сравнению с упражнениями, направленными на разгибание. Но данное исследование было невысокого методологического качества, и в дальнейшем упражнения со сгибанием не включались в комплексы упражнений для пациентов с остеопоретическими переломами позвонков. Вместе с тем следует отметить, что у 8,1% больных с такими переломами при выполнении упражнений отмечались нежелательные реакции различного характера – от мышечной боли до перелома ребер [15]. В нашем исследовании отмечено усиление боли в коленном суставе у одной пациентки. Еще у двоих больных основной группы были переломы позвонков, но непосредственной связи с выполнением упражнений не было, как не было и различий с контрольной группой, где переломы позвонков встречались с такой же частотой.

Мы предполагали возможное небольшое снижение риска падений, так как упражнения в нашем исследовании были направлены на увеличение мышечной силы и улучшение координации движений и равновесия. Однако риск падений не снизился, что, возможно, связано с многообразием обусловливающих его факторов и необходимостью многокомпонентных программ для его снижения [23]. В других работах снижение риска падений у пациентов с остеопоретическими переломами позвонков при выполнении физических упражнений также выявлено не было [15]. Мы не исключаем, что небольшое статистически незначимое превышение частоты падений в основной группе могло быть связано с проявлением большего внимания к этим пациентам в связи с особенностями вмешательства и возможно лучшим ведением дневников. Пациенты контрольной группы могли не так тщательно вести дневники и записать не все падения в течение года.

На полученных нами результатах вряд ли сказалось проводимое медикаментозное лечение, так как различий в приеме препаратов патогенетического действия между группами не было.

Наше исследование подтвердило эффективность физических упражнений в снижении боли, улучшении КЖ и физического функционирования. С учетом эффективности и относительной безопасности упражнений, последние следует рекомендовать пациентам с ОП, осложненным переломами позвонков.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Мылов НМ. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1997;(3):20–7. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI, Mylov NM. Rasprostranennost' perelomov pozvonochnika v populyatsionnoi vyborke lits 50 let i starshe. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 1997;(3):20–7.]
2. Евстигнеева ЛП, Лесняк ОМ, Пивень АИ. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии. 2001;(2):2–6. [Evstigneeva LP, Lesnyak OM, Piven' AI. Epidemiologiya osteoporoticheskikh perelomov pozvonochnika po dannym rentgenomorfometricheskogo analiza sredi populyatsionnoi vyborki zhitelei g. Ekaterinburga 50 let i starshe. Osteoporoz i osteopatii. 2001;(2):2–6.]
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2006;17(12):1726–33. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4.
4. Haczynski J, Jakimiuk A. Vertebral fractures: a hidden problem of osteoporosis. Med Sci Monit. 2001;7(5):1108–17.
5. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»). [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. Osteoporoz. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 s. (Seriya «Klinicheskie rekomendatsii»).]
6. Liu-Ambrose TY, Khan KM, Eng JJ, et al. Both resistance and agility training reduce back pain and improve health-related quality of life in older women with low bone mass. Osteoporos Int. 2005;16(11):1321–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1842-3.
7. Bennell KL, Matthews B, Greig A, et al. Effects of an exercise and manual therapy program on physical impairments, function and qualityof-life in people with osteoporotic vertebral fracture: a randomised, single-blind controlled pilot trial. BMC Musculoskelet Disord. 2010;17:11–36. DOI: 10.1186/1471-2474-11-36.
8. Bergland A, Thorsen H, Karesen R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. Osteoporosis Int. 2011;22(6):1863–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1435-7.
9. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. Osteoporos Int. 1998;8(3):215–21. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s001980050057.
10. Yang L, He C, Lei Z, et al. Effect of pain-free exercises on female osteoporosis patients with spinal compressive fracture. J Clin Rehabilit Tiss Engin Res. 2007;11(45):9108–11.
11. Bergstrom I, Bergstrom K, Kronhed A, et al. Back extensor training increases muscle strength in postmenopausal women with osteoporosis, kyphosis and vertebral fractures. Advances in Physiotherapy. 2011;13(3):110–7. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/14038196.2011.581696
12. Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, et al. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized, clinical trial. J Am Geriatr Soc. 2004 Sep;52(9):1471–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52409.x.
13. Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. Osteoporos Int. 2003;14(8):677–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1423-2.
14. Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;1:CD008618. DOI:10.1002/14651858.
15. Dusdal K, Grundmanis J, Luttin K, et al. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review. Osteoporos Int. 2011;22(3):755-69. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1497-6.
16. Лесняк ОМ, редактор. Школа здоровья. Остеопороз. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 64 с. [Lesnyak OM, editor. Shkola zdorov'ya. Osteoporoz. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 64 p.]
17. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis (QUALEFFO). Osteoporos Int. 1999;10(2):150–60. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s001980050210.
18. Smith AA, Summers GD, Baxendale A, Butterly RJ. A randomized controlled trial of the effects of weight-bearing exercise and resistance training on risk factors for fracture in women with osteoporosis. Current research in osteoporosis and bone mineral measurement. London: British Institute of Radiology; 1998. 128 p.
19. Bautmans I, van Arken J, van Mackelenberg M, Mets T. Rehabilitation using manual mobilization for thoracic kyphosis in elderly postmenopausal patients with osteoporosis. J Rehabil Med. 2010;42(2):129–35. DOI: 10.2340/16501977-0486.
20. Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk facrs for fracture in nonosteoporotic men and women. J Clin Endocrinol metab. 2007;92(3):955–62. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1476.
21. Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M, et al. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12-year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). Osteoporos Int. 2012;23(4):1267–76. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1663-5.
22. Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. Arch Phys Med Rehabil. 1984;65(10):593–6.
23. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD007146. DOI:10.1002/14651858.CD007146.pub2.

Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция)

Т.М. Решетняк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк
t_reshetnyak@yahoo.com

Contact:
Tat'yana Reshetnyak
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 14.10.13

Т.М. Решетняк – ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, доктор мед. наук, профессор

В лекции приведены сведения об этиологии, патогенезе антифосфолипидного синдрома (АФС), генетической предрасположенности к его развитию. Представлены последние международные критерии диагностики АФС и его варианты. Данный синдром в зависимости от локализации тромбоза может поражать несколько систем органов, поэтому проблема АФС в наше время является мультидисциплинарной. Клинические проявления АФС достаточно общие (тромбозы различной локализации), поэтому диагноз может быть верифицирован только при наличии антифосфолипидных антител. Рассмотрена дифференциальная диагностика АФС.
Ключевые слова: тромбофилия; антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка.
Для ссылки: Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: DIAGNOSIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS (A LECTURE)
T.M. Reshetnyak

The lecture provides information about the etiology and pathogenesis of antiphospholipid syndrome (APS) and genetic susceptibility to its development. The most recent international diagnostic criteria for APS and its variants have been reported. This syndrome can affect multiple organ systems depending on localization of thrombosis; therefore, nowadays the problem of APS is multidisciplinary. Clinical manifestations of APS are rather general (thrombosis of different localization); thus, the diagnosis can be verified only in the case of presence of antiphospholipid antibodies. The differential diagnosis of APS is discussed.
Keywords: thrombophilia; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus.
For references: Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):56–71.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71

Вопросы, которые будут рассмотрены в лекции:

1. Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС)
2. Эпидемиология, этиология, патогенез АФС
3. Варианты и клинические проявления АФС
4. Дифференциальная диагностика АФС

Антифосфолипидный синдром, впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови [1–5]. Клинические проявления, связанные с антифосфолипидными антителами (аФЛ) в крови, варьируют от бессимптомного носительства аФЛ до угрожающих жизни проявлений, связанных с размером, числом и видом окклюзированных сосудов [1–5].

Эпидемиология антифосфолипидного синдрома. Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения различных аФЛ: антител к кардиолипину (аКЛ) и волчаночного антикоагулянта (ВА) – в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1–5%; в высокой концентрации — менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [1, 3, 4, 6].

Результаты анализа 1000 больных АФС, включенных в многоцентровое исследование «Еврофосфолипидпроект», показали, что у молодых заболевание развивается чаще, чем в пожилом возрасте, встречается оно у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5:1, а при первичном – 3,5:1. Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой [6, 7].

Этиология. Причины АФС не установлены. Известно, что повышение (как правило, транзиторное) уровня аФЛ в крови наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных (лепра, туберкулез и заболевания, вызванные другими микобактериями, сальмонеллезы, стафилококковые, стрептококковые инфекции, Q-лихорадка и др.) и вирусных инфекций (гепатит С, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, аденовирусом, вирусами *Herpes zoster*, кори, краснухи и др.) [1, 4, 6, 8].

Патогенез. По современным представлениям, аФЛ – не только серологический маркер, но и важный патогенетический медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС: тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран — сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Необходимым условием для связывания аКЛ, выделенных из сыворотки больных АФС, с кардиолипином является наличие так называемого аКЛ-кофактора, который в большинстве случаев идентифицируется как естественный антикоагулянт крови – β_2-гликопротеин 1 (β_2-ГП1). Наряду с β_2-ГП1 в качестве кофакторов (или аутоантигенов) могут выступать другие белки, причем многие из них принимают непосредственное участие в регуляции свертывания крови. К ним относят протромбин (фактор II), белок С, белок S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининоген, гепарин и др. [1, 3, 4, 9].

Пока не ясно, какие факторы (генетические и/или связанные с окружающей средой) приводят к образованию аФЛ, а также почему только у определенных индивидуумов с аФЛ развиваются клинические проявления АФС. J. Rauch и соавт. [10] считают, что естественный иммунитет имеет решающую роль в механизме развития АФС в двух разных фазах: 1) фаза инициации (или иммунологическая) и 2) эффекторная (патологическая) фаза. Обе они зависят от активации естественного иммунитета: в фазе инициации (или иммунологической) роль естественного иммунитета заключается в усилении адаптивного иммунного ответа (например, к фосфолипид-апоптическим клеткам, связывающим белок, такой как β_2-ГП1), приводящий к продукции долгоживущих аФЛ и других ассоциированных с системной красной волчанкой (СКВ) аутоантител, и в следующей эффекторной фазе естественный иммунитет усиливает посттромботический эффект через сосудистый эндотелий (например, активация или разрушение) в месте конечного тромбоза. Врожденный иммунитет может быть приведен в действие локальными или системными факторами, такими как повреждение, инфекция, воспаление и др. Доказательства того, что аФЛ являются патогенными, получены на мышиных моделях, у которых введение аФЛ приводило к неблагоприятным исходам, например к резорбции плода. В то же время авторы отмечают, что у мышиных моделей СКВ, которые продуцировали высокие уровни аФЛ и другие СКВ-ассоциированные аутоантитела, был выявлен волчаночноподобный гломерулонефрит, но не было тромбозов, несмотря на высокие уровни аФЛ. Схожие проявления описаны и у пациентов с СКВ, у которых имелись высокие уровни аФЛ, но не было тромбозов [11, 12]. В когорте наших больных также были отмечены случаи СКВ с высокими и очень высокими уровнями аФЛ, но без формирования тромбозов. В то же время в трех из них через несколько лет (от 2 до 4) присоединение инфекции стало провоцирующим фактором развития тромбоза глубоких вен ног. Роль аФЛ в акушерской патологии доказана на лабораторных животных. Установлено влияние аФЛ на основные этапы развития плода: имплантационный период, раннюю эмбриоическую стадию, плацентарный период. На стадии имплантации (бластогенез и процесс имплантации) аФЛ нарушают адгезивные свойства бластоцисты и конфигурацию клеток трофобласта, что продолжается весь период имплантации, приводя к снижению глубины инвазии трофобласта и усилению тромботических процессов в лакунарной стадии развития ранней плаценты. На более поздних сроках беременности аФЛ вызывают распространенные изменения в системе микроциркуляции фетоплацентарного комплекса [3, 13]. Предполагается, что основу акушерской патологии при АФС составляет тромбоз сосудов плаценты и трофобласта. Это ведет к инфаркту плаценты с последующей плацентарной недостаточностью. Другой механизм связан с подавлением синтеза простациклина, дефицит которого может вызывать гипертонус матки [6, 14].

Таким образом, развитие АФС реализуется за счет нескольких взаимодополняющих аФЛ-зависимых и аФЛ-независимых механизмов. Возможные механизмы влияния аФЛ условно могут быть разделены на гуморальные и клеточные (табл. 1) [1].

Генетическая предрасположенность к антифосфолипидному синдрому. Известно, что у пациентов с АФС часто-

Таблица 1 Возможные механизмы действия аФЛ [1]

Гуморальные	Клеточные
Подавление активности антикоагулянтных белков: – угнетение активации белка С, – приобретенная резистентность активированного белка С, – подавление активности белка S, тромбомодулина, – подавление активности антитромбина III, – подавление активности β_2-ГП1	Эндотелиальная клетка (ЭК): – усиление прокоагулянтной активности ЭК, – усиление экспрессии ТФ, – усиление экспрессии КМА, – нарушение синтеза простациклина, – усиление синтеза фактора Виллебранда, – нарушение функциональной активности тромбомодулина, – индукция апоптоза ЭК
Экспозиция анионных фосфолипидов на клеточной мембране в результате разрушения аннексина V	Тромбоциты: – усиление синтеза тромбоксана, – усиление синтеза фактора активации тромбоцитов, – агрегация тромбоцитов
Ослабление фосфолипидзависимой активации фактора XI и угнетение фибринолиза: – увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена I, – снижение уровня активатора плазминогена, – подавление фактор XII-зависимого фибринолиза	Моноциты: – индукция экспрессиии ТФ
Другие: – нарушение синтеза простагландинов, – увеличение синтеза эндотелина 1, – перекрестная реактивность с окисленными липопротеинами, – увеличение синтеза ТФ, ингибитора активатора плазминогена I, – активация системы комплемента	

Примечание. КМА — клеточные молекулы адгезии, ТФ — тканевый фактор.

та СКВ и других аутоиммунных заболеваний, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и аутоиммунный тиреоидит, выше, чем в остальной популяции. Генетические факторы, возможно, имеют значение в предрасположенности к АФС. 33% родственников пациентов с АФС были аФЛ-позитивны. Слабая корреляция отмечена между АФС и полиморфизмом рецепторов иммуноглобулина (Fcγ RIIA) [1, 3, 15, 16].

Аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к развитию АФС. Генетические изменения белков свертывающей системы крови могут приводить к выраженному увеличению риска тромбозов. Наиболее часто в европейской и американской популяциях выявляются три точечные генетические мутации: лейденовская мутация фактора V свертывания крови (замена аргинина на глицин в полипептидной цепи нуклеотида 1691 в положении 506), мутация G20210A гена протромбина и дефект C677T гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*МТГФР*). Частота основных наследуемых тромбофилий существенно варьирует как внутри здоровой популяции, так и среди пациентов с тромбозами. Проведенные исследования не выявили связи между клиническими проявлениями АФС и перечисленными мутациями, хотя рецидив тромбоза, а также число тромботических эпизодов достоверно чаще встречались у больных АФС с генетическими мутациями (табл. 2) [17–20].

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома. Критерии диагноза АФС разрабатываются с момента его описания. Последние международные диагностические критерии включают клинические и серологические признаки. К клиническим проявлениям относятся тромбоз сосуда любого калибра и локализации (венозный и/или артериальный, или микроциркуляторного русла) и акушерская патология [2].

Клинические критерии

Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения, допплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

Патология беременности:

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), **или**

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, **или**

Таблица 2 Частота встречаемости наиболее распространенных мутаций

Дефекты	Встречаемость, %		
	в общей популяции	у больных с тромбозами	у больных с АФС*
Фактор V *Leiden*	5–10 (среди белой расы)	25	5–15/7
Протромбин 20210 G-A	2	6	8–5/6
Повышение фактора VIII (>1,5 ед/мл)	11	25	–
Дефицит антитромбина III	0,02	1	0–0,02
Дефицит протеина С	0,2–0,4	3	1
Дефицит протеина S	?	1–2	1
Мутация C677T в гене *5,10-МТГФР*	5–15	25	20–33/27
G4/G5 в гене *PAI-1*	22	24	27

Примечание. * В числителе – данные литературы, в знаменателе – собственные результаты; *5,10-МТГФР* (только гомозиготные); *PAI-1* — ген ингибитора активатора плазминогена 1.

в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10-й недели гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

Лабораторные критерии

Антитела к кардиолипину IgG- или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких концентрациях по крайней мере 2 раза не менее чем через 12 нед стандартизованным иммуноферментным методом (ИФМ).

Антитела к β_2-ГП1 (анти-β_2-ГП1) IgG- и/или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких концентрациях по крайней мере 2 раза не менее чем через 12 нед стандартизованным ИФМ.

ВА в плазме в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 нед, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам):

а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулогических тестах: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), коалиновое время свертывания (КВС), протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время;

б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при проведении тестов смешивания с донорской плазмой;

в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при добавлении фосфолипидов;

г) исключение других коагулопатий (например, ингибитора факторы VIII свертывания крови или гепарина), удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови.

АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с наличием и отсутствием факторов риска тромбозов.

Серологическими маркерами АФС являются аФЛ. АФС – это единственное терапевтическое заболевание, диагностика которого требует *обязательного* лабораторного подтверждения. К серологическим маркерам АФС, согласно международным диагностическим критериям отнесены: аКЛ, и/или ВА, и/или анти-β_2-ГП1 [2, 21–23]. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано стратифицировать больных АФС по следующим категориям: I – выявление более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa – только ВА; IIb – только аКЛ; IIc – только анти-β_2-ГП1. Для включения в серологические маркеры АФС других антител, таких как антитела к протромбину, комплексу протромбин–фосфатидилсерин, аннексину и др., требуются дальнейшие исследования, так как пока не получено убедительных доказательств их диагностической значимости. Это относится в том числе к IgA-аКЛ, IgA-анти-β_2-ГП1.

Профиль аФЛ может указывать высокий или низкий риск последующих тромбозов [3, 23, 24]. Высокий риск тромбоза определяется при позитивности по ВА и по трем типам аФЛ (ВА + аКЛ + анти-β_2-ГП1), а также для СКВ при изолированной постоянной позитивности по аКЛ в высоких и средних уровнях. Низкий риск тромбоза ассоциируется с изолированным периодическим выявлением аФЛ в средних и низких уровнях [23].

Классификация антифосфолипидного синдрома. В настоящее время различают следующие подтипы АФС [25, 26]:

- АФС (на фоне любого заболевания, чаще на фоне аутоиммунных; описан в 1985 г.);
- первичный АФС (описан в 1988 г.);
- катастрофический (КАФС; описан в 1992 г.);
- серонегативный АФС (СНАФС; выделен в отдельную группу в 2000 г.);
- вероятный АФС (описан в 2005 г.), или преАФС (выделен в 2005 г.).

В 2007 г. выделены:

- микроангиопатический АФС;
- рецидивирующий КАФС;
- перекрестный синдром.

АФС подразделяется на первичный и вторичный, развившийся на фоне СКВ или других аутоиммунных заболеваний, волчаночноподобного синдрома, а также на фоне инфекции, опухоли, применения лекарственных препаратов и васкулитов. Однако поскольку первичный АФС может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз может быть верифицирован только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥5 лет от начала заболевания) [2, 3]. Схожесть клинико-лабораторных признаков первичного и вторичного АФС послужила поводом для решения не разделять эти два варианта. В то же время в диагнозе следует указывать сопутствующее заболевание. К подтипу первичного АФС относится синдром Снеддона — сочетание цереброваскулярных нарушений с ливедо при выявлении в крови аФЛ [4].

Существуют состояния, при которых в последующем развиваются окклюзия сосуда (сетчатое ливедо – СЛ), неврологические проявления (хореиформные гиперкинезы, демиелинизирующие изменения, имитирующие рассеянный склероз), аФЛ-опосредованная тромбоцитопения, потеря плода до 10 нед гестации. Любое из этих состояний может предшествовать развитию достоверного АФС. На сегодняшний день обосновано выделение вероятного АФС, или преАФС [25–27]. Этот диагноз может быть установлен у пациентов с высокими или средними уровнями аФЛ в крови при наличии одного из следующих признаков: тромбоцитопении, поражения клапанов сердца (неинфекционного), СЛ, нефропатии, – но без тромбоза, акушерской патологии и при отсутствии другого альтернативного заболевания.

Катастрофический антифосфолипидный синдром – отдельная форма АФС, которая может развиваться в рамках как вторичного, так и первичного АФС, она характеризуется распространенным тромбозом, часто приводящим к полиорганной недостаточности и гибели пациентов, несмотря на лечение [4, 28–30]. КАФС включает поражение следующих органов и систем:

- кожи (акроцианоз, СЛ, инфаркты кожи, гангрена пальцев, ишемические язвы);

- сердечно-сосудистой системы (тахикардия, злокачественная гипертензия, окклюзия мелких сосудов);
- системы органов дыхания (тахипноэ, острый респираторный дистресс-синдром взрослых – ОРДС);
- нервной системы с общими симптомами (расстройства психики, эмоциональная лабильность, ступор), эпилептиформными припадками (судорожный припадок, эпилептический статус), очаговыми симптомами (симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК, множественная периферическая мононейропатия);
- почек (уремия, гиперкреатининемия, тромботическая микроангиопатия почек);
- инфаркты других органов (надпочечников, печени, сосудов брыжейки).

Диагностические критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома [4, 29]

1. Вовлечение трех или более органов, систем и/или тканей (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов; вовлечение почек определяется как повышение уровня креатинина на 50%, артериальное давление выше 180/100 мм рт. ст., протеинурия >0,5 г/сут).

2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок <1 нед.

3. Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита).

4. Серологическое подтверждение наличия аФЛ-ВА или аКЛ (если у больного ранее не диагностировался АФС, наличие аФЛ должно быть подтверждено в двух исследованиях с промежутком ≥6 нед).

Достоверный КАФС: наличие всех четырех признаков.

Вероятный КАФС:

– все четыре признака, однако вовлечены только два органа, системы и/или ткани;
– все четыре признака, за исключением серологического исследования (наличия аФЛ) 6 нед назад;
– 1, 2, 4-й признаки;
– 1, 3, 4-й признаки и развитие 3-го случая тромбоза за период >1 нед, но <1 мес, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Взаимосвязь между классическим антифосфолипидным синдромом и катастрофическим антифосфолипидным синдромом. При АФС (первичном/вторичном) происходит окклюзия преимущественно крупных сосудов, в меньшей степени развивается микроангиопатия. Напротив, при КАФС преобладает микроангиопатия, а тромбозы крупных сосудов наблюдаются реже. Для КАФС характерно развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), тогда как при АФС его нет. По данным литературы, у пациента с АФС шанс развития КАФС составляет 84,5%. КАФС может трансформироваться в АФС только в 26% случаев [26, 27].

КАФС — новая болезнь, которая сопряжена с АФС, однако существенно отличается от классического АФС и включает [3, 26, 29]:

- тяжелую тромбоцитопению;
- проявление ССВО, главным образом ОРДС, которого не бывает при АФС;
- признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- распространенную тромботическую микроангиопатию и, следовательно, вовлечение многих жизненно важных органов и систем;
- симптоматику, имитирующую «острый живот»;
- субклиническую недостаточность надпочечников;
- высокую смертность, несмотря на проводимую терапию.

Рецидивирующий катастрофический антифосфолипидный синдром. По данным Международного регистра по регистрации КАФС, у 9 (3,2%) из 282 пациентов с КАФС в последующем отмечены рецидивы тромбозов (всего 35 рецидивов). У 6 пациентов развилось по два рецидива, у двоих – по три рецидива, и у одного пациента суммарно было 17 рецидивов КАФС. В 9 из 18 эпизодов рецидива КАФС выявлены триггерные факторы — инфекции, прием пероральных контрацептивов, мелкая травма [3, 29].

Особенностями рецидивирующего КАФС являются признаки микроангиопатии, в 72% случаев сочетающиеся с гемолитической анемией. Наиболее часто поражаются мозг, почки, сердце и легкие, часто диагностируется ТТП-подобный синдром. Смертность при рецидивирующем КАФС составляет 43% [27].

Микроангиопатический антифосфолипидный синдром (МАФС). В 2007 г. АФС с преимущественным поражением микрососудов был выделен в отдельную форму и получил название МАФС, который включает [25, 27]:

- ТТП-подобный синдром;
- HELLP-синдром (названный по первым буквам проявлений — гемолитическая анемия, повышение уровней аминотрансфераз, снижение тромбоцитов) во второй половине беременности или в раннем послеродовом периоде;
- КАФС без тромбозов крупных сосудов;
- рецидивирующий КАФС;
- ДВС-синдром в сочетании с наличием аФЛ также может рассматриваться как подтип МАФС.

В настоящее время актуальна проблема интенсивной терапии пациентов с сепсисом, аФЛ и полиорганной недостаточностью, а также с ДВС-синдромом. У большого числа пациентов с ДВС-синдромом выявляются аФЛ. Клиническая симптоматика ДВС-синдрома и АФС схожа, но они различаются по механизму развития [31, 32]. В клинической картине ДВС-синдрома выявляются микроангиопатия, тромбоцитопения и полиорганная недостаточность. ДВС-синдром диагностируется в 20% случаев КАФС [33–37].

С другой стороны, тромботическая микроангиопатия может встречаться при следующих состояниях:

- КАФС;
- ДВС-синдроме;
- гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в ассоциации с аФЛ и гемолитической анемией;
- HELLP-синдроме;
- ТТП-подобном синдроме (при наличии гемолитической анемии и тромбоцитопении) в ассоциации с аФЛ.

Кроме того, волчаночный васкулит (окклюзия мелких сосудов, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и аФЛ) также может имитировать МАФС [36, 37].

Формы МАФС могут иметь схожие черты: триггерные факторы (например, инфекция, прием лекарственных

препаратов, беременность, онкология), похожие клинические проявления, а также схожую терапию, например инфузии донорской плазмы и человеческого иммуноглобулина [3, 27].

HELLP-синдром и антифосфолипидный синдром. HELLP-синдром (гемолитическая анемия, повышение уровней печеночных энзимов, тромбоцитопения) выявляется во время беременности и в послеродовом периоде (название по первым буквам клинических проявлений в англоязычном варианте) [4, 28]. При HELLP-синдроме, позитивном по аФЛ, невозможно родоразрешение. Необходимы инфузии донорской одногруппной плазмы. У многих пациенток с АФС и КАФС в анамнезе выявлен HELLP-синдром. Пациентки с преэклампсией, сопровождавшейся развитием HELLP-синдрома, имели высокие уровни аФЛ. Описаны инфаркты печени в рамках HELLP-синдрома, позитивного по аФЛ [27]. Тромбозы другой локализации встречаются с меньшей частотой.

Серонегативный антифосфолипидный синдром. Диагноз СНАФС может быть установлен ошибочно, если предыдущие положительные тесты на аФЛ стали негативными на фоне терапии, или в связи с тем, что у некоторых пациентов уровень аФЛ может снижаться во время тромбоза (потребление) [4, 38]. Необходимо исследование аКЛ всех классов иммуноглобулинов, а также антител к другим фосфолипидам, которые еще не включены в серологические критерии АФС. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, сопровождающимися тромбозами в последующем, необходима. Только серонегативный синдром Снеддона является примером, серонегативным по аФЛ [4]. Полагают, что СНАФС представляет другую группу состояний, отличающуюся по механизму воздействия на сосудистый эндотелий (главным образом артериальный, например кожный или цереброваскулярный) [4, 39].

Клиническая картина антифосфолипидного синдрома. Фактически любой орган или система органов может вовлекаться в патологический процесс [1, 3, 4, 6, 40]. В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации – от капилляров до аорты [41, 42]. Самыми частыми и характерными проявлениями АФС служат венозные тромбозы, выявляемые примерно в 59% случаев, артериальные тромбозы развиваются примерно у 1/3 пациентов, в сыворотке которых обнаружены аФЛ, и у 13% больных выявляются и артериальные, и венозные тромбозы [43–45]. Наиболее общее проявление АФС – тромбоз глубоких вен голеней, частота которого колеблется от 29 до 55% у больных, наблюдавшихся более 6 лет [18, 45, 46]. Примерно в 50% случаев эти пациенты имеют сопутствующую тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [18, 44–46]. Приводим клинические проявления АФС в зависимости от калибра и локализации пораженного сосуда.

Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

Тромбоз крупных сосудов – это отдельное проявление, (например, дуги аорты, ствола аорты).

Неврологические: преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), ишемические инсульты, хореиформные гиперкинезы, эпилепсия, деменция, поперечный миелит, энцефалопатия, мигрень, псевдоопухолевые поражения центральной нервной системы (ЦНС), тромбоз венозных синусов, множественные мононевриты.

Офтальмологические: тромбоз артерии и/или вены сетчатки, синдром преходящей слепоты.

Кожные: тромбофлебит поверхностных вен, язвы ног, дистальная ишемия, синдром «фиолетового пальца» стопы.

Кардиологические: инфаркт миокарда, поражение клапанов сердца от утолщения до формирования вегетаций на клапанах, внутрисердечные тромбы, атеросклероз (?).

Легочные: эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, альвеолярные геморрагии.

Артериальные: тромбоз ствола аорты, тромбоз крупных и мелких магистральных артерий.

Почечные: тромбоз артерии/вены почки, инфаркты почек, острая почечная недостаточность, протеинурия, гематурия, нефротический синдром.

Желудочно-кишечные: синдром Бадда–Киари, инфаркт печени, инфаркт желчного пузыря, инфаркт кишечника, инфаркт селезенки, панкреатиты, асциты, перфорация пищевода, ишемические колиты.

Эндокринные: инфаркт надпочечников или надпочечниковая недостаточность, инфаркты яичка, инфаркт предстательной железы, инфаркт гипофиза или гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

У больных с первым тромбозом в артериальном русле повторные тромбозы также чаще развиваются в артериях. Если же первым тромбозом был венозный, то повторные тромбозы, как правило, происходят в венозном русле [43, 44].

Поражение ЦНС при АФС наиболее неблагоприятно в прогностическом отношении. Инсульты и ПНМК служат проявлениями тромбоза и, соответственно, при выявлении аФЛ в крови относятся к достоверному АФС [39]. Выраженность клинической симптоматики зависит от калибра пораженного сосуда. Мелкие инфаркты мозга могут протекать без выраженной клинической симптоматики. Об этом свидетельствует выявление при морфологическом исследовании множественных ишемических очагов различной локализации и давности в случаях с указанием на единичные нарушения мозгового кровообращения [39, 47]. Патология ЦНС при АФС ассоциируется со множественными распространенными инфарктами (различных размеров – от микро- до обширных) в коре головного мозга, на границе коры и белого вещества, а также в самом белом веществе [39, 48, 49]. Морфологически эти изменения характеризуются отсутствием воспалительных изменений: фибриноидного некроза, инфильтрации сосудистой стенки лейкоцитами, отсутствием микроаневризм [39, 48].

В последние диагностические критерии не включены такие признаки, как сосудистые головные боли по типу мигрени, поперечный миелит, проявления наподобие рассеянного склероза, эпилепсии и хореи, поскольку их значимость не доказана. При выявлении аФЛ (в средне- или высокопозитивных концентрациях) у больных с перечисленными признаками при отсутствии другого заболевания, а также тромбоза или акушерской патологии они подлежат проспективному наблюдению с диагнозом вероятного АФС, или преАФС, так как в будущем у них может сформироваться достоверный АФС (риск развития тромбоза высокий) [2, 25, 26].

Клиническая картина поражения легких при АФС также многообразна [8, 16, 41]. Тромбоэмболия легочных сосудов и инфаркт легкого – наиболее частые пульмонологические проявления этого синдрома. Спектр пульмонологических проявлений АФС можно проследить в многоцентровом международном исследовании: ТЭЛА отмечалась у 14,1% больных, легочная гипертензия – у 2,2%, микротромбозы легких – у 1,5%, фиброзирующий альвеолит – у 1,2% [7, 41]. На другие, более редкие проявления, такие как ОРДС, легочные геморрагии и тромбоз ствола легочной артерии, приходилось по 0,7%, они выявлялись при КАФС [3].

Особого внимания заслуживает поражение клапанов сердца у пациентов с аФЛ. Клинические проявления поражения сердца при АФС довольно разнообразны. При этом не выявлено значимых различий в поражении сердечно-сосудистой системы при АФС на фоне СКВ и первичном АФС [42, 47]. У больных СКВ и АФС встречаются также другие аутоантитела (La, Ro). Они могут участвовать в развитии патологии сердца, которая сочетается с другими клинико-лабораторными проявлениями АФС. Поражение сердечно-сосудистой системы условно может быть разделено на патологию клапанного аппарата сердца, поражение коронарных артерий и миокарда [1, 4, 40, 42].

Патология клапанов сердца:

- Псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями.
- Недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трехстворчатого клапанов.
- Утолщение, фиброз и кальциноз створок клапанов.

Поражение коронарных артерий:

- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
- рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Поражение миокарда (кардиомиопатия).

Другая патология сердечно-сосудистой системы:

- внутрисердечные тромбы;
- цереброваскулярные нарушения из-за кардиогенной эмболии;
- артериальная гипертензия;
- легочная гипертензия.

Больные с кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ), имеющие соответствующий критериям диагноз АФС, должны быть стратифицированы по наличию факторов риска тромбоза [18, 44–46]. К ним относятся известные факторы риска КВЗ: возраст (>55 лет – для мужчин и >65 – для женщин); артериальная гипертензия; диабет; повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности или снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности; курение; наследственность (наличие у родственников первой линии КВЗ в молодом возрасте); высокий индекс массы тела (>30 кг/м^2); микроальбуминурия; врожденные тромбофилии; прием оральных контрацептивов; нефротический синдром; иммобилизация; хирургические вмешательства; наличие онкопатологии [46]. Рутинное исследование аФЛ, как у больных КВЗ, не рекомендуется, кроме молодых пациентов, у которых исключены другие факторы риска тромбоза [2, 3]. Выявление микротромбоза в сердце или внутрисердечный тромб неизвестной этиологии не оправдывает исследование аФЛ.

Частота вовлечения клапанов сердца (от утолщения до наличия вегетаций и наложений тромботических масс на клапанах) при АФС колеблется от 10 до 60%, а по данным некоторых авторов достигает 82%. Изменения клапанов сердца чаще сочетаются с артериальными тромбозами. Гистоморфологические исследования клапанов сердца подтвердили участие аФЛ в развитии этой патологии. С помощью иммунофлюоресцентного исследования в субэндотелиальном слое клапанов сердца выявлены линейные отложения иммунных комплексов, в составе которых обнаружены аКЛ. У 9% пациентов с аФЛ поражение клапанов сердца встречается в дебюте заболевания, но без тромбозов или акушерской патологии [1, 3, 6]. При исключении других заболеваний (например, инфекционного эндокардита, хронической ревматической болезни сердца) данная категория больных наблюдается по поводу аФЛ-ассоциированного порока сердца. Эти пациенты нуждаются в наблюдении и профилактической антитромботической терапии.

аФЛ-ассоциированное поражение клапанов сердца характеризуется наличием в крови аФЛ (лабораторный критерий АФС) в сочетании с выявленным повреждением клапанов по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), и/или регургитацией, и/или стенозом митрального (и/или аортального) клапана, и/или комбинированными нарушениями. Исследование клапанов может быть выполнено с помощью чреспищеводной ЭхоКГ или без нее [25, 26].

Показателями повреждения клапанов служат:

- их утолщение >3 мм;
- локальное утолщение створки клапана в проксимальной или средней части;
- неровные узелки на предсердной поверхности митрального клапана и/или на желудочковой поверхности аортального клапана.

Патология клапанов должна быть подтверждена допплер-ЭхоКГ. Интерпретацию результатов выполняют два специалиста по ЭхоКГ. Функциональное и объективное состояние оценивают по международным критериям диагностики болезни сердца.

При наличии аФЛ-ассоциированного поражения клапанов сердца следует исключать острую ревматическую лихорадку (ОРЛ) и инфекционный эндокардит. Пациенты с достоверным АФС исключаются из данной группы. При подозрении на СКВ этот диагноз должен быть подтвержден критериями Американской коллегии ревматологов (ACR). Несмотря на высокую частоту вовлечения клапанов сердца при АФС, мало сведений об исходах этой патологии, за исключением преобладания тромбоэмболических осложнений. При АФС редко развивается выраженная сердечная недостаточность, требующая оперативного вмешательства.

Сведения об исходах протезирования клапанов при АФС сводятся в основном к описанию случаев. Y. Berkun и соавт. [51] провели анализ 10 больных, наблюдавшихся в течение 13 лет, которым было проведено протезирование клапанов сердца (у 7 – митральные клапаны, у двоих – аортальные и у одного – митральный и аортальный). Интерес представляет гистоморфологическое исследование этих клапанов. Все ткани клапанов были неравномерно утолщены, с различной степенью разрушения коллагенового слоя и признаками хронического воспаления. Неоваскуляризация выявлялась в 9 из 12 клапанов, кальцификация различной степени – в 5. Вегетации, от

видимых только под микроскопом до округлых и бородавчатых образований, выявляемых макроскопически, имелись во всех случаях. При гистологическом исследовании они состояли из фибриновых тромбов с минимальным воспалительным инфильтратом. По результатам ретроспективного анализа отмечена высокая смертность больных АФС после протезирования клапанов: у двоих из них смерть наступила в раннем послеоперационном периоде (с 1-го по 22-й день), еще у двоих – через 13 и 96 мес после операции. Двум больным было проведено повторное протезирование клапанов через 52 и 90 мес. И хотя никто из пациентов не имел геморрагических осложнений, тромбоэмболии были у двух и ПНМК – у одного больного. Авторы считают, что при выборе протезов клапанов для этой категории больных следует предпочитать механические. Кроме того, тактика предоперационной и послеоперационной терапии требует дальнейшей отработки.

Кардиохирургические вмешательства при АФС являются серьезной проблемой. P. Massoudy и соавт. [52] описали 5 больных АФС (у троих АФС был диагностирован до и у двоих – после операции), которые перенесли кардиологические операции с марта 1999 г. по март 2004 г. Были проведены: трансплантация сердца и легких – у 1 больного, эндовентрикулопластика – у 1, бивентрикулярная резекция участка эндовентрикулярного фиброза и тромба – у 1, пластика митрального клапана и аортокоронарное шунтирование – у 1 и пластика митрального клапана с закрытием овального отверстия – у 1. Трое больных умерли непосредственно после операции, двое, у которых диагноз АФС был известен до операции, выжили. Один пациент умер через год из-за мезентериального тромбоза. Авторы отметили, что, несмотря на редкость АФС, подобные больные могут встречаться в кардиохирургической практике. Необъяснимые тромбозы у кардиологических больных должны настораживать кардиохирургов в отношении АФС. Таким пациентам могут потребоваться более интенсивная антитромботическая терапия и тщательный последующий мониторинг.

Еще одним признаком, который ассоциируется с аФЛ и может предшествовать развитию тромбоза или акушерской патологии, является тромбоцитопения. В первых диагностических критериях АФС она относилась к основным проявлениям симптомокомплекса. Тромбоцитопения встречается в 27,7% случаев первичного АФС и в 22,4% случаев вторичного. Отмечено, что у 38% больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой могут выявляться аФЛ, при этом у 60% из них в течение последующих 5 лет развивались тромбозы различной локализации, тогда как у больных без аФЛ тромбозы наблюдались в 2,3% случаев. Геморрагические осложнения, несмотря на тромбоцитопению, наблюдаются редко, и, как правило, они связаны с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. В 20% случаев тромбоцитопения может предшествовать развитию достоверного АФС, что оправдывает выделение аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении.

аФЛ-ассоциированная тромбоцитопения характеризуется наличием в крови аФЛ (согласно лабораторным критериям АФС) в сочетании со снижением числа тромбоцитов: умеренным ($<100 \cdot 10^9$/л) или выраженным ($<50 \cdot 10^9$/л), подтвержденным дважды с интервалом не менее 12 нед. Наличие СКВ или аутоиммунной тромбоцитопении является критерием исключения аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении.

Больные с ТТП, ДВС-синдромом, псевдотромбоцитопенией и ГИТ, а также пациенты с достоверным АФС также исключаются из этого определения.

Тромбоцитопения при АФС чаще бывает умеренной ($50–100 \cdot 10^9$/л). В 5–10% случаев выявляется выраженная тромбоцитопения [53]. Она встречается при КАФС или ДВС, который сочетается с АФС. При СКВ тромбоцитопения достоверно чаще возникает у больных с ВА (в 55% случаев) и аКЛ в крови (у 29%), чем у пациентов без аФЛ. В 70–82% случаев больные СКВ с тромбоцитопенией, а также 30–40% больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) были аФЛ-позитивные. ИТП – заболевание, которое обычно ассоциируется с кровоточивостью, но может протекать с тромбозом у больных с аФЛ. Риск развития АФС увеличивается при выявлении у больных ИТП аФЛ в крови. Проспективное наблюдение за 82 больными ИТП в течение 5 лет показало, что примерно 60% больных с аФЛ имели в последующем тромбоз, тогда как среди аФЛ-негативных больных с ИТП он возникал лишь в 2–4% случаев [54]. В руководстве Американского общества гематологов 1996 г. исследование аФЛ при ИТП не является рутинным. И хотя предполагается, что аФЛ у больных АФС и ИТП различаются между собой, обоснованного доказательства этого предположения не получено.

аФЛ в крови встречаются также при ТТП, которая может быть осложнением СКВ и реже отмечается у больных АФС без другого заболевания. Клиническая картина КАФС и ТТП схожа. Лабораторным маркером ТТП является наличие в крови фрагментированных эритроцитов. Описаны дефицит ADAMAT-13 или наличие антител, ингибирующих этот белок, при ТТП [55].

Гемолитическая анемия – еще одно гематологическое проявление, описанное в связи с аФЛ, которое ранее относилось к дополнительным проявлениям АФС. В обзоре литературы 2004 г. у 46 больных с аФЛ и гематологическими нарушениями имелись следующие синдромы [6, 56]:

- ТТП/гемолитико-уремический синдром – в 33% случаев;
- КАФС – в 23%;
- острая почечная недостаточность – в 15%;
- злокачественная гипертензия – в 13%;
- HELLP-синдром, наблюдаемый у беременных или в ранний послеродовой период, – в 4%.

Поражение почек у больных с аФЛ в первую очередь требует исключения СКВ и системных васкулитов. Тромбоз как нефрологическое проявление АФС встречается довольно редко [57]. При исследовании 1000 больных АФС [7] выявлены:

- поражение почек (гломерулярные тромбы, инфаркт почек, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены) – в 2,7% случаев;
- желудочно-кишечные проявления (тромбоз сосудов пищевода или мезентериальных) – в 1,5%;
- инфаркт селезенки – в 1,1%;
- инфаркт поджелудочной железы – в 0,55%;
- синдром Аддисона – в 0,4%;
- поражение печени (синдром Бадда–Киари, тромбоз мелких артерий печени) – в 0,7%.

У большинства пациентов с АФС наблюдается только бессимптомная умеренная протеинурия (<2 г/сут) без нарушения функции почек, но у некоторых может развиться острая или подострая почечная недостаточность с выраженной протеинурией (вплоть до нефротического синдрома), активным мочевым осадком и артериальной гипертензией. При СКВ поражение почек может быть связано как с микротромбозом, так и с иммунокомплексным поражением клубочков, однако изолированный микроангиотромбоз встречается сравнительно редко. По данным биопсии почек, микротромбоз клубочков является ведущим морфологическим проявлением поражения почек только у 10% пациентов с СКВ. Тромбоз почечных артерий может приводить к инфаркту почек, который проявляется одно- или двусторонними болями в пояснице, гематурией, нарушением функции почек, высокой артериальной гипертензией. Напротив, тромбоз почечных вен обычно протекает бессимптомно и только иногда сопровождается выраженными болями и нарушением функции почек. Морфологически поражение почек при АФС характеризуется невоспалительной окклюзией почечных сосудов, варьируя от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. Примерно в 3% случаев отмечено изолированное поражение почек у аФЛ-позитивных больных, которых необходимо наблюдать по поводу аФЛ-ассоциированной нефропатии [3, 4, 6, 57].

аФЛ-ассоциированная нефропатия [25] характеризуется наличием в крови аФЛ в сочетании с гистологическим выявлением тромботической микроангиопатии, вовлекающей как артериолы, так и капилляры клубочков, и/или наличием одного или более из следующих признаков:

- фиброзная гиперплазия интимы, вовлекающая организованные тромбы с реканализацией или без нее;
- фиброз или фиброзноклеточная окклюзия артерий или артериол;
- большие зоны атрофических канальцев, содержащих эозинофильные цилиндры.

Васкулит, ТТП, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия и другие причины хронической почечной недостаточности исключаются. Пациенты с достоверным АФС также исключаются из этого определения.

При наличии СКВ перечисленные изменения следует дифференцировать от изменений, связанных с волчаночной нефропатией [58].

Биопсия почки не является общепринятым исследованием при АФС. Она выполняется при наличии соответствующих показаний.

Тромботическая микроангиопатия с реканализацией тромбов, обнаруженная в биоптате почек у больных с АФС, по мнению M.C. Amigo и соавт. [59], позволяет считать, что поражение почек при данном заболевании имеет ишемическую природу и не связано с васкулитом. В то же время гистологические критерии почечной микроангиопатии требуют валидации (подтверждения). Морфологически поражение почек при АФС характеризуется невоспалительной окклюзией почечных сосудов, варьируя от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. Изменения эти обычно проявляются следующими гистологическими признаками:

- пораженные артерии и артериолы часто имеют тромботические повреждения, которые приводят к реактивному мукоидному утолщению интимы и гиперплазии мышечной оболочки;
- в капиллярах гломерул выявляются тромбы в связи с мезангиолизисом;
- отмечается фокальная атрофия коры в сочетании с фиброзом интерстиция, которая, вероятно, является следствием ишемии тканей.

Дерматологические проявления антифосфолипидного синдрома [3, 4, 6]. АФС ассоциируется с широким спектром кожных проявлений (рис. 1, 2):

- СЛ.
- Хронические язвы кожи:
  – язвы, подобные поражению кожи при васкулите;

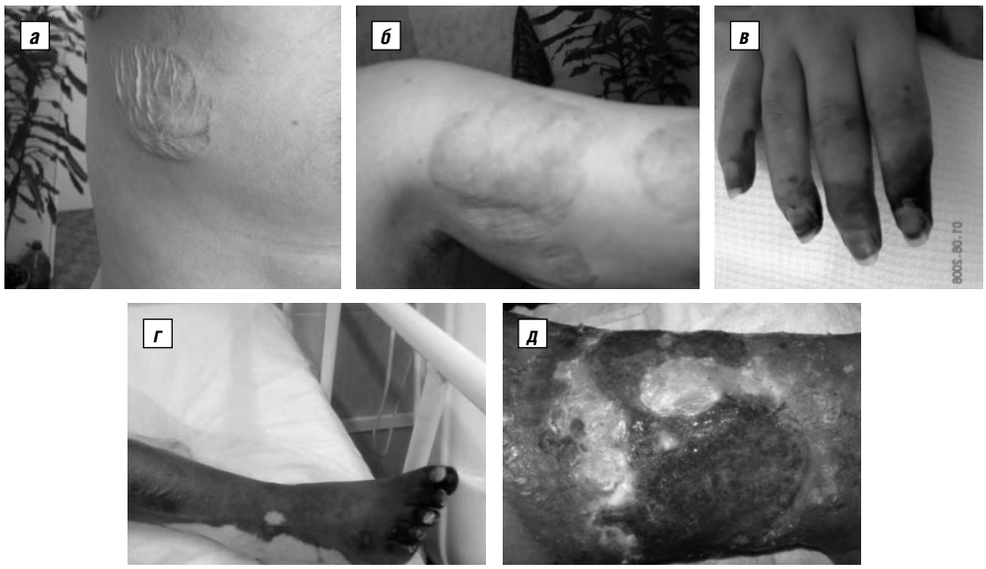


Рис. 1. Поражение кожи при АФС: *а, б* – анетодерма; *в* – гангрена пальцев кистей; *г* – генерализованный некроз кожи; *д* – хроническая трофическая язва кожи голени

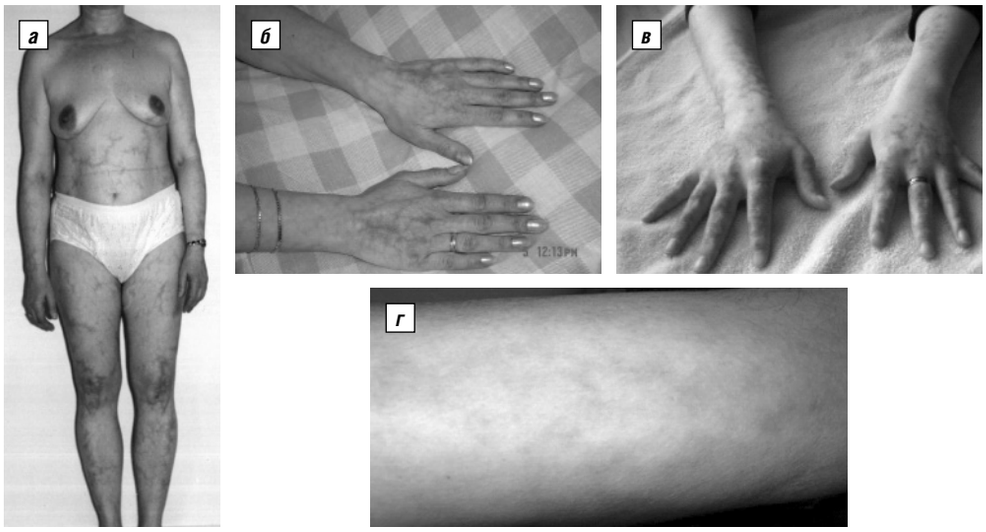


Рис. 2. Разновидности СЛ при АФС: *а* – крупное древовидное СЛ; *б* – мелкое древовидное СЛ; *в* – ливедо-васкулит у больной СКВ+АФС; *г* – мелкое СЛ правильной формы

– крупные язвы, подобные гангренозной пиодермии;
– посттромбофлебитические язвы.

- Псевдоваскулитные поражения кожи:
  – пурпура;
  – эритема ладонная и подошвенная;
  – узелки;
  – пустулы.
- Множественные кровоизлияния в ногтевое ложе.
- Поверхностный некроз кожи.
- Гангрена пальцев рук и ног.
- Тромбофлебит подкожных вен.
- Злокачественные папулоподобные высыпания.
- Анетодермия.

Среди кожных проявлений АФС наиболее часто выявляется СЛ (livedo reticularis), которое заслуживает внимания как по механизму своего возникновения, так и по сочетанию с другими признаками АФС.

В некоторых случаях СЛ становится постоянным, пятнистость кожи более выражена, напоминая сломанные сучки дерева, что, видимо, определило его название – древовидное ливедо (livedo racemosa). Обычная локализация этого рисунка – кожа бедер, ягодиц, плеч, однако в тяжелых случаях отмечалось распространение его на кожу лица, кистей с цианотичным оттенком кончиков пальцев.

аФЛ-ассоциированное сетчатое ливедо определяется при наличии в крови аФЛ (согласно лабораторным критериям АФС) в сочетании с СЛ – постоянным, необратимым, при согревании фиолетовым, красным или синим сетчатым или пятнистым поражением кожи туловища, рук и/или ног, которое может состоять из правильной формы непрерывных окружностей (постоянное ливедо) или неправильных прерывистых кривых (livedo racemosa – древовидное ливедо). Ширина разветвления может быть >10 мм (крупное СЛ) или <10 мм (мелкое СЛ).

Особого внимания заслуживают кожные проявления, имитирующие васкулит.

Отмечено развитие диссеминированной меланомы у 5 больных с аФЛ и на фоне лечения интерфероном α, причем у 4 из них в последующем развились тромбозы. Развитие ограниченной меланодермии у одной нашей больной с АФС не было связано с приемом лекарственных препаратов, но среди этиологических факторов обсуждался и токсикоаллергический вариант.

Первичная анетодермия является редкой разновидностью атрофических (эластолитических) заболеваний кожи и иногда описывается в сочетании с аутоиммунными заболеваниями, особенно с дискоидной красной волчанкой или СКВ, но имеется несколько сообщений о наличии этого типа кожной патологии при первичном АФС.

Редкое проявление поражения кожи при АФС – генерализованный некроз кожи. Клинические проявления некроза кожи схожи с теми, которые выявляются у пациентов с тромбофилиями при дефиците протеина С или S (естественных антикоагулянтов), криоглобулинемии или криофибриногенемии. В некоторых случаях подобные изменения отмечаются наряду с наличием в крови аФЛ. В многоцентровом европейском исследовании [7] широко распространенные некрозы кожи при обследовании 1000 больных АФС были выявлены в 2,1% случаев. Начало развития некроза кожи обычно острое, с интенсивных болезненных пурпурных пятен на коже. Эти изменения чаще локализуются на ногах, ягодицах, носу, ушных раковинах.

Поражение глаз при антифосфолипидном синдроме. Кратковременные приступы потери зрения (amaurosis fugax) на один или оба глаза, выпадение полей зрения, полная потеря зрения – это часть жалоб наших больных, потребовавших осмотра окулиста. Выявлялись окклюзия артерий или вен сетчатки с неоваскуляризацией радужной оболочки, преходящая диплопия, ретинопатия, атрофия диска зрительного нерва. В когорте из 1000 больных зарегистрированы следующие офтальмологические проявления: кратковременная потеря зрения (amaurosis fugax) – у 5,4% больных, тромбоз артерий сетчатки – у 1,5%, тромбоз вен сетчатки – у 0,9%, нейропатия зрительного нерва – у 1% [7]. Преходящие нарушения зрения могут быть связаны с церебральной, а не с окулярной ишемией. Описано более частое вовлечение заднего сегмента глаза при АФС по сравнению с передним.

Эндокринные нарушения при антифосфолипидном синдроме. У больных АФС возникновение болей в животе, сопровождающихся резкой слабостью, может быть проявлением надпочечниковой недостаточности из-за окклюзии сосудов надпочечников [3, 4, 6]. В литературе приводится анализ 86 больных АФС (80 случаев из литературы и 6 собственных) с поражением надпочечников [25, 26]. У 36% из них надпочечниковая недостаточность была первым клиническим признаком АФС, 53% имели в анамнезе тромбоз других крупных сосудов. В 33% случаев поражение надпочечников развилось в рамках КАФС. У 14% больных двусторонние инфаркты надпочечников были находками на аутопсии. Морфологическое исследование было проведено в 22 случаях (в 16 – аутопсия, в трех – биопсия под под контролем компьютерной томографии, в двух – удаление надпочечника и в одном – лапаротомия с биопсией). Во всех случаях гистологического исследования был исключен васкулит и основными находками были геморрагии, реже двусторонние инфаркты надпочечников. Из других эндокринных нарушений у больных с аФЛ, как правило, имеющих и другие клинические проявления АФС, описаны гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз, гипо- и гипертиреоз, диабет.

Акушерская патология при антифосфолипидном синдроме [2, 60]. Принято следующее определение неблагоприятных акушерских исходов:

- спонтанный аборт (выкидыш),
- рецидивирующие потери беременности (рецидивирующие выкидыши) – два и более последовательных спонтанных аборта;
- преэмбриоическая потеря плода (от момента зачатия до 5-й недели гестации);
- эмбриоическая потеря плода (от 5-й до 9-й недели гестации);
- преждевременные роды (рождение живого или мертвого плода с 20-й до 37-й недели гестации, после этого периода роды считаются срочными);
- гибель плода (рассматривается как внутриутробная гибель в период после 10 нед гестации, рождение мертвого плода – после 20 нед гестации).

Исходы патологии беременности при АФС включают следующее: необъяснимая гибель плода после 10 нед гестации, ранняя преэклампсия или эклампсия, внутриутробная задержка развития плода, случаи живорождения до 34-й недели гестации, тромбоэмболические осложнения, связанные с беременностью. Не подтверждено влияние аФЛ на неуспешные исходы искусственного оплодотворения. Риск выкидышей коррелирует с увеличением уровня IgG-аКЛ. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще во II и III триместрах. Описаны тромботические осложнения у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи аФЛ.

Дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома. Проводится с учетом имеющихся клинических проявлений. Существует ряд генетически детерминированных и приобретенных заболеваний, которые приводят к рецидивирующей потере беременности, тромбоэмболическим осложнениям или одновременно к тем и другим (табл. 3).

Дифференциальная диагностика с тромбоэмболическими заболеваниями зависит от локализации поражения (венозный, артериальный или и то, и другое) [8].

При венозных окклюзиях, если определяется только венозный тромбоз или ТЭЛА, имеющуюся симптоматику следует дифференцировать с [3]:

- приобретенными и генетическими тромбофилиями;
- дефектами фибринолиза;

Таблица 3 Дифференциальная диагностика АФС

Заболевания	Клинические проявления
	Системные васкулиты
Узелковый полиартериит	СЛ, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек
Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера–Винивартера)	Рецидивирующий мигрирующий флебит, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некроз кожи, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов брыжейки, поражение ЦНС
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания на коже, язвы и некроз кожи, поражение почек
Височный артериит (болезнь Хортона)	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
ТТП (болезнь Мошковица)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, тромбоцитопения, гемолитическая аутоиммунная анемия
Гемолитико-уремический синдром	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, поражение почек, гемолитическая анемия, геморрагии
Кожный васкулит	Язвы и некрозы кожи, ливедо-васкулит
	Ревматические заболевания
ОРЛ	Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиогенной тромбоэмболии
СКВ	Тромбозы, гематологические нарушения, ливедо
Склеродермия	Ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи
	Тромбофилии
Наследственные (в результате мутаций свертывающих факторов, плазменных антикоагулянтов)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра и локализации, кожные язвы
ДВС-синдром	Тромбоэмболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы
	Инфекционные заболевания
Туберкулез, вирусные гепатиты и др.	Тромбоэмболии, поперечный миелит, ливедо

- неопластическими и миелопролиферативными заболеваниями;
- нефротическим синдромом.

У лиц с венозными тромбозами моложе 45 лет с наличием родственников первой степени родства с тромбозами в молодом возрасте необходимо исключать генетические тромбофилии. Исследование аФЛ следует проводить при некоторых эндокринных заболеваниях: болезни Аддисона и гипопитуитаризме (синдроме Шихана). Хотя указание на венозный тромбоз является показателем тромбофилического статуса, некоторые сопутствующие клинические проявления могут быть признаком системного заболевания с более высоким риском венозного тромбоза. Например, указание в анамнезе на болезненные язвы слизистых оболочек полости рта и гениталий у молодых пациентов с венозными тромбозами требует исключения болезни Бехчета, при которой, подобно АФС, поражаются сосуды любого калибра.

При выявлении тромбоза только артериального русла исключаются следующие заболевания:

- атеросклероз;
- эмболии (при мерцательной аритмии, миксоме предсердия, эндокардите, холестероловые эмболы), инфаркт миокарда с тромбозом желудочков сердца;
- декомпрессионные состояния (кессонная болезнь);
- ТТП/гемолитико-уремический синдром.

Особого внимания требуют молодые пациенты с инсультами, у которых более чем в 18% случаев выявляются аФЛ в крови [39]. Некоторые аФЛ-позитивные больные могут иметь клинические проявления, сходные с рассеянным склерозом, – следствие множественных церебральных инфарктов, подтвержденных при магнитно-резонансной томографии. Подобный тип повреждения ЦНС отмечается при рассеянном склерозе и церебральной аутосомно-доминирующей артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Этих пациентов необходимо тщательно расспрашивать о наличии в семьях родственников с инсультами и деменцией в молодом возрасте. При аутопсии в подобных случаях находят множественные глубокие мелкие инфаркты мозга и диффузную лейкоэнцефалопатию. Данный генетический дефект сцеплен с 19-й хромосомой.

При сочетанных тромбозах (артериальном и венозном) необходимо исключать:

- нарушения в системе фибринолиза (дисфибриногенемия или дефицит активатора плазминогена);
- гомоцистеинемия;
- миелопролиферативные заболевания, полицитемия;
- парадоксальная ночная гемоглобинурия;
- гипервязкость крови (например, при макроглобулинемии Вальдстрема), серповидноклеточная болезнь и т. д.;
- васкулиты;
- парадоксальный эмболизм.

При сочетании рецидивирующих окклюзий микроциркуляторного русла с тромбоцитопенией дифференциальный диагноз проводится между тромботическими микроангиопатиями (табл. 4) [6].

Дифференциальная диагностика между АФС и тромботическими ангиопатиями часто сложна. Необходимо учитывать, что незначительная тромбоцитопения при АФС может быть связана с активацией тромбоцитов и их потреблением; многие клинические и лабораторные проявления могут быть общими для СКВ и ТТП. ТТП может развиться у больных СКВ и, наоборот, аФЛ могут быть при ТТП, гемолитико-уремическом синдроме и HELLP-синдроме, а ДВС в 25% случаев отмечается при КАФС. Исследование аФЛ как скрининговых тестов показано пациентам с тромбоцитопенией неясного генеза, особенно беременным с тромбоцитопенией, когда риск развития геморрагий из-за тромбоцитопении и риск тромбоза из-за аФЛ ухудшают исход как у плода, так и у матери.

Кожные проявления, наиболее частое среди которых – ливедо, может иметь место при различных ревматических заболеваниях. Более того, кожные некрозы, кожные язвы, изменение окраски кожи от бледности до покраснения

Таблица 4 Основные клинические и лабораторные признаки, связанные с тромбоцитопенией при АФС и тромботическими микроангиопатиями [6]

Признаки	АФС	КАФС	ТТП	ДВС
Вовлечение почек	+ –	+ +	+ –	+ –
Вовлечение ЦНС	+ –	+ +	++	+ –
Полиорганная недостаточность	+ –	+ +	++	+ –
Геморрагии	– –	± –	+ –	+ +
Антитела к тромбоцитам	+ –	+ –	– –	– –
Прямая реакция Кумбса позитивна	+ –	+ –	– –	– –
Шистоциты	– –	± –	+ +	+ –
Гипофибриногенемия	– –	± –	– –	+ +
Удлинение АЧТВ	+ –*	+ –*	– –	+ +**
ПДФ	– –	+ –	– –	+ +
Гипокомплементемия	+ –	+ –	– –**	– –##
АНФ+	+ –	+ –	– –**	– –##
аФЛ+	+ +	+ +	– –#	– –##

Примечание. ПДФ – продукты деградации фибриногена. * – Отрицательный тест смешивания (при определении ВА); ** – позитивный тест смешивания (при определении ВА); # – ТТП может быть ассоциирована с СКВ; ## – ДВС может быть ассоциирован с КАФС.

Таблица 5 Дифференциальная диагностика поражения клапанов сердца при АФС, ОРЛ и инфекционном эндокардите

Признаки	АФС	ОРЛ	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/–	+/–	+
Лейкоцитоз	–	–	+
СРБ	–	–	+
Посев крови	–	–	+
аФЛ	+	–	–
ЭхоКГ	Диффузное или локальное утолщение средней части створки или ее основания	Ограниченное утолщение клапана с вовлечением верхней части, утолщение хорды и слияние, кальцификация клапана	Ограниченные наложения на предсердной поверхности, или аортальной, или предсердно-желудочковой с разрывом клапана

Таблица 6 Схожие проявления АФС и ОРЛ [7]

Признаки	ОРЛ	АФС
Деформация клапанов сердца	+	+
Гистология	Ашофф-талалаевские гранулемы	Фиброз (коллаген IV)
Лечение	Протезирование клапана	Протезирование клапана
Поражение ЦНС (хорея)	+	+
Инфекция	+ *Streptococcus pyogenes*	+ *Streptococcus pyogenes* и др.
Молекулярная мимикрия	+	+
Инфильтрация тканей лимфоцитами	+, включая Т, реагирующие с М-протеином клетки	+, включая Т, реагирующие с β_2-ГП1
HLA	DR7+, DR53, DRB1*04, DQA1*03	DRB4*0103(DR53), DM*0102
Депозиты комплемента	+	+
Экспрессия молекул адгезии	VCAM-I	α_1-Интегрин
Антитела	К М-протеину и миозину, GlcNA, ламинину, β_2-ГП1	β_2-ГП1 к кардиолипину и протромбину, аннексину-V, М-протеину

требует исключения и системных васкулитов, а также вторичных васкулитов на фоне инфекций. Гангренозная пиодермия также часто служит кожным проявлением системных ревматических заболеваний.

Патология клапанов сердца требует исключения инфекционного эндокардита, ОРЛ. В табл. 5 и 6 приведены признаки, встречающиеся при этих заболеваниях. Как видно, имеется ряд схожих признаков. ОРЛ и АФС – два заболевания со сходной клинической картиной. Пусковым фактором в обоих случаях является инфекция. При РЛ доказан инфекционный агент – β-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). Молекулярная мимикрия между микробом и молекулами ткани сердца объясняет механизм заболевания ОРЛ, подобные механизмы имеют место и при АФС. Сроки развития заболевания после инфекции при ОРЛ и АФС разные. ОРЛ индуцируется в первые 3 нед после инфицирования, имеется четкая связь с перенесенной стрептококковой инфекцией, тогда как при АФС большинство случаев развивается по механизму «удар и пробег», т. е. развитие заболевания отсрочено во времени. Характер поражения клапанов сердца также различен. При АФС стенозы клапанов развиваются редко и, в отличие от ревматического стеноза, у этих больных, по нашим данным, не отмечалось спаяния комиссур, сужение отверстия обусловливалось большими тромбоэндокардиальными наложениями и деформацией створок.

Акушерская патология АФС также требует лабораторного подтверждения и исключения других причин потери беременности. Это и генетические тромбофилии, и воспалительная патология половых органов. аФЛ могут выявляться при инфекционных заболеваниях в низких или средних позитивных уровнях, а для исключения связи с инфекцией необходимы повторные исследования аФЛ через 12 нед [60].

В заключение следует подчеркнуть, что АФС – это антителоиндуцированный тромбоз, основой диагностики которого наряду с клиническими проявлениями является обязательное наличие серологических маркеров. Акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение. Однократное исследование аФЛ не позволяет верифицировать или исключить АФС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL, editor. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra; 2004. 424 p.]
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classifi cation criteria for defi nite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
3. Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: © Springer Science+Business Media; 2012. DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York: Elsevier; 2002. 3–445.
5. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. Consilium medicum. 2002;(4):408–15. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnoz i printsipy terapii. Consilium medicum. 2002;(4):408–15.]
6. Khamashta MA, editor. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. London: Springer; 2000. 463 p.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46(4):1019–27. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10187.
8. Решетняк ТМ, Вавилова ТВ. Клинико-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома – что нужно знать практическому врачу (Лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2010;(11):13–20. [Reshetnyak TM, Vavilova TV. Clinical and laboratory criteria for diagnosing the antiphospholipid syndrome: what is it important for the practitioner to know (a lecture). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010;(11):13–20.]
9. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2001;13(5):377–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200109000-00006.
10. Rauch J, Dieude M, Subang R, Levine JS. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome. Lupus. 2010 Apr;19(4):347–53. DOI: 10.1177/0961203310361492.
11. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933.
12. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome (Review). Arthritis Rheum. 1996;39(9):1444–54. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390903/.
13. Макацария АД, Саидова РА, Бицадзе ВО и др. Антифосфолипидный синдром. Макацария АД, Саидова РА, редакторы. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. Москва: Триада Х; 2004. [Makatsariya AD, Saidova RA, Bitsadze VO, et al. Antifosfolipidnyi sindrom. Makatsariya AD, Saidova RA, editors. Gormonal'naya kontratseptsiya i trombofilicheskie sostoyaniya. Moscow: Triada Kh; 2004.]
14. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(3):195–7.
15. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997;78(1):1–6.
16. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):11–14. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: state-of-the-art and future tasks. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):11–14. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1194.]
17. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2009;61(1):29–36. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24232.
18. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. Ann Rheum Dis. 2009;68(3):397–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.096669.
19. Kaiser R, Cleveland C, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. Ann Rheum Dis. 2009;68(2):238–41. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.093013.
20. Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Boki KA, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndome. Q J Med. 2000;93(8):523–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.8.523.
21. Александрова ЕН, Решетняк ТМ, Новиков АА. Иммунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;(9):12а. [Aleksandrova EN, Reshetnyak TM, Novikov AA. Immunologicheskaya kharakteristika antifosfolipidnogo sindroma. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005;(9):12a.]
22. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientifi c and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost. 2009;7(10):1737–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
23. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2010;8(2):237–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.
24. Mateo J, Oliver A, Borrel M, et al. Laboratory evalution and clinical characyteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thromboembolism (EMET-Study). J Thromb Haemost. 1997;77(3):444–51.
25. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: ”PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphosppholipid syndromes (“MAPS”). Autoimmun Rev. 2006;6(2):76–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.008.
26. Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, Shoenfeld Y (editorial). Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? J Rheum. 2006;33(6):1038–44.
27. Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Is there a microangipathic antiphospholipid syndrome? Ann Rheum Dis. 2007;33(6):429–32.
28. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Where do we stand? Arthritis Rheum. 2003;48(12):3320–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.11359.
29. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2003;5(5):395–400. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-003-0031-7.
30. Решетняк ТМ, Александрова ЕН, Штивельбанд ИБ, Раденска-Лоповок СГ. Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и терапия. Терапевтический архив. 2005;77(5);41–7. [Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, Shtivelband IB, Radenska-Lopovok SG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment. Terapevticheskii arkhiv. 2005;77(5);41–7.]
31. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. Autoimmun Rev. 2006;6(2):72–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.007.
32. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. Am J Med. 1998;104(4):381–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00061-8.
33. Kitchens CS, Erkan D, Brandao LR, et al. Thrombotic storm revisited: preliminary diagnostic criteria suggested by the

Thrombotic Storm Study Group. Am J Med. 2011;124(4):290–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.10.018.
34. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. J Rheumatol. 2007;34(2):346–52.
35. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. Autoimmun Rev. 2010;10(2):1074–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.005.
36. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. Ann Rheum Dis. 2003;62(6):530–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.6.530.
37. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39(1):9–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390103.
38. Joseph J, Scopelitis E. Seronegative antiphospholipid syndrome associated with plasminogen activator inhibitor. Lupus. 1994;3(3):201–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/096120339400300312.
39. Калашникова ЛА. Неврология антифосфолипидного синдрома. Москва: Медицина; 2003. 256 с. [Kalashnikova LA. Nevrologiya antifosfolipidnogo sindroma. Moscow: Meditsina; 2003. 256 p.]
40. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Клинические аспекты антифосфолипидного синдрома. Вестник РАМН. 2003;(7):31–4. [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Klinicheskie aspekty antifosfolipidnogo sindroma. Vestnik RAMN. 2003;(7):31–4.]
41. Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ, Александрова ЕН и др. Повреждение легких при антифосфолипидном синдроме. Общая реаниматология. 2005;1(5):34–43. [Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, Aleksandrova YeN, et al. Lung pathology in antiphospholipid syndrome. Obshchaya reanimatologiya. 2005;1(5):34–43.]
42. Решетняк ТМ, Котельникова ГП, Фомичева ОА и др. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть 1. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. Кардиология. 2002;(8):38–43. [Reshetnyak TM, Kotel'nikova GP, Fomicheva OA, et al. Kardiologicheskie aspekty antifosfolipidnogo sindroma. Chast'1. Klapannye porazheniya serdtsa pri pervichnom i vtorichnom antifosfolipidnom sindrome i sistemnoi krasnoi volchanke. Kardiologiya. 2002;(8):38–43.]
43. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. 2011;118(17):4714–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-340232.
44. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri MA. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;36(6):1195–9. DOI: http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081194.
45. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2002;41(8):924–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.924.
46. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. J Rheumatol. 2004;31(8):1560–7.
47. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Котельникова ГП и др. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения. Терапевтический архив. 2003;75(5):46–51. [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Kotelnikova GP, et al. Survival and prognostic factors of death risk in antiphospholipid syndrome: results of 8-year follow-up. Terapevticheskii arkhiv. 2003;75(5):46–51.]
48. Раденска-Лоповок СГ, Решетняк ТМ. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Архив патологии. 2002;64(1):54–7. [Radenska-Lopovok SG, Reshetnyak TM. Patologiya sosudov pri antifosfolipidnom sindrome. Arkhiv patologii. 2002;64(1):54–7.]
49. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al.; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA. 2004;291(5):576–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.5.576.
50. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case–control study. Lancet Neurol. 2009;8(11):998–1005. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70239-X.
51. Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(2):414–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.07.016.
52. Massoudy P, Cetin SM, Thielman M, et al. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery-an underestimated coagulation disorder? Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28(1):133–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.062.
53. Lechner K, Simonitsch I, Haselböck J, et al. Acquired immune-mediated thrombophilia in lymphoproliferative disorders. Leuk Lymphoma. 2011 Oct;52(10):1836–43. DOI: 10.3109/10428194.2011.580474. Epub 2011 Jul 18.
54. Diz-Kücükkaya R, Hacihanefioglu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. Blood. 2001;98(6):1760–4. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1760.
55. Kosaka M, Takahashi N, Saitoh H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in a patient with antiphospholipid antibodies and Charcot-Marie-Tooth disease. Intern Med. 2011;50(5):487–93. DOI: http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4300.
56. Scaramucci L, Giovannini M, Niscola P, et al. IgA-induced autoimmune hemolytic anemia in a patient with antiphospholipid syndrome. Asian J Transfus Sci. 2012;6(2):188. DOI: 10.4103/0973-6247.98950.
57. D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. Feb 2009;11(1):52–60. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-009-0008-2.
58. Mondragon-Ramirez G, Bochicchio T, Garcia-Torres R, et al. Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Clin Transplant. 1994;8(2 Pt 1):93–6.
59. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1992 Aug;19(8):1181–5.
60. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstet Gynecol. 1992;80(4):614–20.

Вопросы для самоконтроля по теме лекции

1. В какой категории больных чаще встречается АФС?
А. У пожилых
Б. У детей
В. У мужчин
Г. У женщин репродуктивного возраста

2. Какой из белков крови является наиболее частым кофактором АФЛ? (возможно более одного ответа)
А. Протромбин-фосфатидилсериловый комплекс
Б. Протеин С
В. β_2-ГП крови
Г. Гепарин

3. Какой механизм является основным в проявлении акушерской патологии АФС?
А. Тромботический
Б. Иммуноопосредованный
В. Тромботический и иммуноопосредованный

4. К какому виду тромбофилий относится АФС?
А. Генетическая
Б. Приобретенная

5. Какие генетические факторы могут иметь значение в рецивах тромбозов?
А. Аллели главного комплекса гистосовместимости
Б. Полиморфизм рецепторов иммуноглобулина (Fc-gamma RIIA)
В. Мутация в V факторе свертывания крови (Leiden)

6. Какие клинические проявления относятся к диагностическим критериям АФС?
А. Эритема скуловой области
Б. Гематологические нарушения
В. Поражение почек
Г. Рецидивирующие тромбозы артериальной локализации
Д. Рецидивирующие тромбозы артериальные и/или венозные

7. Какие клинические проявления относятся к достоверному АФС?
А. Фотосенсибилизация
Б. Гломерулонефрит
В. Один эпизод медицинского аборта
Г. Флеботромбоз глубоких вен голеней

8. Какие аутоантитела являются серологическими маркерами достоверного АФС?
А. Антитела к нативной ДНК
Б. Антинуклеарный фактор
В. Антитела к кардиолипину
Г. Антитела к цитоплазме нейтрофилов

9. Какие проявления относятся к акушерской патологии АФС?
А. Медицинский аборт
Б. Один случай спонтанного аборта
В. Эндометрит
Г. Внутриутробная гибель плода после 10 нед гестации при отсутствии гинекологической патологии и хромосомных нарушений

10. На приеме женщина 47 лет, беспокоят боли в суставах кистей и стоп, плечевых суставах. Из анамнеза: боли в суставах с 10 лет, ставился диагноз ревматизма, усиление болей в суставах в последние 5 лет, острофазовые показатели никогда не повышались, припухания и покраснения суставов не было. В 2000 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии, с этого же времени развились эпилептические приступы от больших эпилептических припадков до птималей, получает противосудорожную терапию, наблюдается у эпилептолога. В анамнезе две беременности, двое срочных родов, беременности протекали без патологии. При осмотре: нормального питания (масса тела 57 кг, рост 160 см), синдром запястного канала справа, плечелопаточный периартрит, узелки Гебердена. Имеются интеллектуально-мнестические нарушения. Иммунологических нарушений в крови при обследовании не выявлено. Каков наиболее вероятный диагноз из ревматических заболеваний?
А. АФС
Б. СКВ
В. Ревматоидный артрит
Г. Остеоартроз распространенный

11. У больного с генерализованным древовидным ливедо на кожных покровах при обследовании выявлены ложнопозитивная реакция Вассермана и высокопозитивный ВА. Какой диагноз правомерен в данном случае?
А. СКВ
Б. Сифилис
В. Достоверный АФС
Г. аФЛ-ассоциированное сетчатое ливедо

Ответы – на с. 78

Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита

А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Александр Александрович Новиков
irramnlab@rambler.ru

Contact:
Aleksandr Novikov
irramnlab@rambler.ru

Поступила 11.12.13

А.А. Новиков – ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, канд. биол. наук

Е.Н. Александрова – заведующая лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, доктор мед. наук

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

Ревматоидный артрит (РА) – гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и нередко на физиологические стимулы. Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять воспалительный процесс и в значительной мере сдерживать прогрессирование болезни. Однако их потенциал может быть реализован в полной мере лишь при использовании соответствующей тактики лечения, при этом регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА. Количественная оценка статуса пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии. Применение для оценки активности заболевания клинических индексов не позволяет добиться полной объективности получаемых результатов. Создаются диагностические индексы, основанные на многопараметрическом анализе биомаркеров. Накопление информации об особенностях белкового профиля при РА привело к созданию индекса для определения активности заболевания, основанного на измерении концентраций биомаркеров, ассоциирующихся со значениями как клинических индексов, так и их компонентов (multi-biomarker disease activity, MBDA) – VECTRA DA. В настоящее время MBDA является единственным клинически апробированным лабораторным индексом, который может быть использован для мониторинга активности РА, прогнозирования степени прогрессирования деструктивного поражения суставов, эффективности проводимой терапии.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; биомаркеры; диагностический индекс.
Для ссылки: Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):72–78.

ELABORATION AND APPLICATION OF THE DIAGNOSTIC INDEX BASED ON MULTIVARIATE ANALYSIS OF BIOMARKERS TO DETERMINE THE ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

Rheumatoid arthritis (RA) is a heterogeneous disease. The pathogenesis of this disease is based on a complex combination of genetically determined and acquired defects of the regulatory mechanisms that limit the pathological activation of the immune system in response to potentially pathogenic stimuli and often to physiologic stimuli. Modern antirheumatic drugs can effectively suppress the inflammatory process and largely deter the disease progression. However, their potential can be fully used only provided that the appropriate treatment strategy is applied, with regular monitoring of disease activity being the key component in the management of RA patients. Quantitative assessment of the patient's status allows one to develop standardized indications for antirheumatic therapy. Application of clinical indices for assessment of the disease activity does not guarantee complete objectivity of the results. Diagnostic indices based on multivariate analysis of biomarkers are being elaborated. Accumulation of the data on features of protein profile in RA patients gave grounds for elaborating an index to determine disease activity. This index is based on measuring concentration of biomarkers associated both with clinical indices and their components (multi-biomarker disease activity, MBDA) – VECTRA DA. MBDA is currently the only clinically proven laboratory index that can be used to monitor RA activity and to predict the progression degree of destructive joint disease and therapy effectiveness.
Keywords: rheumatoid arthritis; biomarkers; diagnostic index.
For references: Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):72–78.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-72-78

Ревматоидный артрит (РА) – гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и нередко на физиологические стимулы [1]. Этим определяется чрезвычайное разнообразие клинических, патологических и иммунологических проявлений, сочетание которых делает РА похожим на клинико-иммунологический синдром. Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять воспалительный процесс и в значительной мере сдерживать прогрессирование болезни. Однако их потенциал может быть реализован в полной мере лишь при использовании соответствующей тактики лечения. Опыт таких клинических исследований, как TICORA, CAMERA, BeSt, FinRACO, и результаты работы Международной экспертной комиссии по лечению до достижения цели (Treatment to Target Expert Committee) показали, что регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА [2–5]. Количественная оценка статуса пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии [6]. В применяющиеся для оценки активности заболевания индексы Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI) и Clinical Disease Activity Index (CDAI) входит оценка ряда клинических параметров врачом и общая оценка активности больным (ООАБ), а Routine Assessment of Patient Index Data-3 (RAPID-3) полностью основан на оценке собственного состояния пациентом. Лабораторные показатели: СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), входящие в DAS28-СОЭ/DAS28-СРБ и SDAI не являются специфичными для РА маркерами воспаления [7–16]. Все вышеперечисленное не может не влиять на объективность получаемых результатов. В связи с этим ведется поиск протеомных биомаркеров, способных наиболее точно отражать активность РА.

В ходе прогрессирования РА в периферической крови происходит достоверное изменение уровней различных аутоантител, острофазовых белков, цитокинов, маркеров хрящевого и костного метаболизма [17, 18]. Развитие протеомных технологий, позволяющих одномоментно определять множество аналитов в одном образце биоматериала, позволило создавать диагностические индексы, основанные на многопараметрическом анализе биомаркеров, – многопараметрические диагностические индексы (МДИ). Так, в онкологии, кардиологии и эндокринологии уже применяются МДИ, полученные на основе анализа геномных и протеомных данных [19–24]. Накопление информации об особенностях белкового профиля при РА привело к созданию МДИ для определения активности заболевания, основанных на измерении концентраций биомаркеров, ассоциирующихся со значениями как клинических индексов, так и их компонентов. В зарубежной литературе описано два подобных МДИ. Первый, основанный на связи изменения плазменных концентраций интерлейкина 6 (ИЛ6), макрофагального белка воспаления 3, трансформирующего фактора роста α, хемокина CXCL13, макрофагального колониестимулирующего фактора и 4-1BB-лиганда со степенями активности РА, не получил внедрения в клиническую практику [25]. Для создания второго индекса (multi-biomarker disease activity, MBDA) был применен мультистадийный подход, включающий в себя поиск, валидацию биомаркеров и создание на основании полученных данных MBDA (табл. 1) [26].

В данном исследовании принимали участие пациенты из США (**Ok**lahoma City cohort – OK; **B**righam and Woman's **R**heumatoid **A**rthritis **S**equential **S**tudy – BRASS; **In**dex **F**or **R**heumatoid Arthritis **M**easurement – InFoRM), Великобритании, Нидерландов (**C**omputer-**A**ssisted **M**anagement in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis – CAMERA), получавшие различную противоревматическую терапию (табл. 2). Включение в исследование большой и гетерогенной группы больных авторы обосновывают необходимостью выделения популяционно независимых биомаркеров и увеличения статистической значимости ожидаемых результатов (см. табл. 2) [26]. Однако следует учитывать, что в дизайне исследования существуют и отрицательно влияющие на его достоверность аспекты: вариабельность результатов при определении концентраций биомаркеров различными методами, обладающими различными аналитическими характеристиками, а также популяционные и демографические особенности обследованных групп больных.

На первом этапе исследования проводился первичный отбор биомаркеров с использованием данных литературы в текстовой базе медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) – PubMed и привлечением таких биоинформационных средств, как программа IRIDESCENT (for **I**mplicit **R**elationship **IDE**ntification by in-**S**ilico **C**onstruction of an **E**ntity-based **N**etwork from **T**ext) и Ingenuity Pathways Analysis (Ingenuity Systems, Inc, США) [27]. Последующее определение биомаркеров в сыворотке крови проводилось с использованием иммуноферментно-

Таблица 1 Алгоритм создания MBDA для определения активности РА*

Этап	Стадия	Биомаркеры, n	Пациенты, n	Образцы сыворотки крови, n
1. Поиск кандидатных биомаркеров	–	130	20	20
2. Валидация кандидатных биомаркеров	I	113	128	128
	II	75	320	320
	III	65	85	255
	IV	16	119	119
3. Валидация MBDA	–	25#	24	107
4. Апробация MBDA	–	25	708	708

Примечание. *Адаптировано [26]; # – добавлены биомаркеры, потенциально связанные с развитием эрозивного поражения суставов.

Таблица 2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с РА, вошедших в исследование*

Показатель	Стадии валидации биомаркеров				Валидация MBDA
	I	II	III	IV	
Число пациентов/биообразцов#	128/128	320/320	85/255	119/119	24/107
Доля женщин,%	82	80	91	77	75
Средний возраст, годы, M±SD	60±13	59±14	59±13	60±14	56±13
Доля курящих, %	н/д	13	4	22	н/д
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	14 [4,0; 32]	14 [5,1; 45]	14 [4,0; 47]	18 [6,9; 47]	25 [7,6; 70]
РФ+, %	83	83	64	97	н/д
АЦЦП+, %	63	62	62	61	н/д
DAS28-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,7; 6,5]	4,0 [2,9; 5,3]	3,8 [2,7; 5,0]	5,2 [4,1; 6,2]	3,3 [2,2; 4,4]
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [4,8; 20,0]	2,0 [0; 8,3]	7, 0 [2,0; 14]	8,0 [3,0; 15]	3,0 [0,0; 8,0]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	16 [12; 21]	6,5 [2; 13]	2,0 [0,0; 10]	14 [8,0; 20]	4,0 [1,0; 7,0]
ООАБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,9; 7,0]	2,5 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	5,0 [2,0; 6,5]	н/д
Метотрексат, %	53	61	48	64	100
НПВП, %	69	76	64	81	100
ГК, %	24	27	27	33	н/д
ГИБП, %	65	53	43	50	50

Примечание. *Адаптировано [26]; # – сыворотка крови, н/д – нет данных, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды.

го анализа (ИФА), технологий xMAP и Meso Scale Discovery (MSD) [28]. В процессе разработки MBDA определялась степень ассоциации каждого биомаркера с такими индексами активности РА, как DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, а также числом припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, ООАБ [29]. В ходе статистической обработки при сведении данных из нескольких источников возникла необходимость их нормировки. Вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена, при многопараметрическом анализе применялся метод наименьших квадратов (**O**rdinary **L**east **S**quares – OLS) и понижения размерности (**L**east **A**bsolute **S**hrinkage and **S**election **O**perator – LASSO), а также модель Elastic Net [30, 31]. В ходе второго этапа отбирались биомаркеры, наиболее сильно связанные с индексом активности РА (DAS28-СРБ), его отдельными параметрами, а также с ультразвуковыми признаками синовита, общим счетом Sharp/van der Heijde. На третьем этапе из отобранных биомаркеров формировался MBDA. После оценки статистической силы связи с DAS28-СРБ его диагностическая эффективность подтверждалась путем построения характеристической кривой (ROC-анализ). При тщательном анализе данных из 130 изначально выбранных биомаркеров в MBDA вошли 12. Так, например, были исключены: ИЛ8 из-за нестабильности уровня в сыворотке, ИЛ1β – в связи с недостоверностью измерения его содержания в биообразцах, а также обладающие низкой диагностической точностью перединолин, кальпротектин, аполипопротеины AI и CIII. В результате наряду с СРБ, отражающим активность воспалительного процесса при РА, MBDA составили: ключевой провоспалительный цитокин ИЛ6; рецептор фактора некроза опухоли α (ФНОα) первого типа (ФНОРI); ростовые факторы: эпидермальный фактор роста (ЭФР) и васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР); хрящевой гликопротеин 39 (YKL-40); матриксные металлопротеиназы (ММП) 1 и 3; сывороточный амилоидный белок А (САА); адипоцитокины: лептин и резистин. ИЛ6 синтезируется лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, фибробластами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, синовиальными фибробластами и макрофагами. При РА наблюдается значительное увеличение уровня ИЛ6 в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме крови [32–34]. Патогенетическое действие ИЛ6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза СРБ, дифференцировки плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ6 может принимать участие в развитии околосуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов и увеличение активности протеолитического фермента аггреканазы и ускорения деградации протеогликана [34]. ФНОРI – рецептор, экспрессирующийся на клеточных мембранах и ответственный за инициацию транскрипции генов, а при определенных условиях индуцирующий апоптоз [35, 36]. ФНОРI, реагируя с мембранной протеиназой «ФНОα-конвертирующим энзимом» (TACE), переходит в растворимую форму, являющуюся естественным антагонистом ФНОα [37]. Важно отметить, что концентрация этого рецептора возрастает именно при РА, что может способствовать дифференцировке этого заболевания с подагрическим артритом и остеоартрозом. При РА происходит гиперсекреция ЭФР макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками синовиальной ткани. ЭФР принимает участие в развитии процессов пролиферации и дифференциации стромальных клеток, а также индуцирует гиперпродукцию провоспалительных медиаторов и протеиназ данным типом клеток [38–41]. ВЭФР секретируется макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфно-ядерными клетками [42, 43]. Он участвует в неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов. При РА отмечено повышение секреции ВЭФР клетками синовиальной оболочки и увеличение его концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови. ВЭФР-опосредованный рост сосудистой ткани играет важную роль в патогенезе РА и является характер-

ным признаком ревматоидного синовита на ранних стадиях. Также ВЭФР способен повышать проницаемость сосудов, увеличивая отеки и соответственно степень припухлости суставов [44]. ММП1 синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Ее продукцию могут стимулировать такие цитокины, как ФНОα и ЭФР. ММП1 опосредует деградацию коллагеновых нитей при ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса [45]. ММП3 участвует в процессах тканевого ремоделирования, является активатором ММП1 и катализатором деградации таких компонентов соединительной ткани, как протеогликаны, коллагены, ламинин, фибронектин [46, 47]. YKL-40 секретируется, главным образом, хондроцитами и дифференцированными макрофагами и способен стимулировать пролиферацию хондроцитов и фибробластов, тем самым замедляя хрящевую деструкцию. У пациентов с РА обнаружен слабый Т-клеточный ответ на данный гликопротеин [48–52]. К синтезу лептина и резистина, кроме жировой, способны синовиальная и костная ткани. Эти адипоцитокины участвуют в процессах костного ремоделирования. Выявлена корреляция между уровнями циркулирующего резистина и СРБ. Этот факт позволил предположить, что гиперрезистинемия может служить маркером системного воспаления, в пользу чего свидетельствует и высокое содержание резистина в сыворотке пациентов с РА [53–63]. САА является острофазовым белком, синтезируемым гепатоцитами, синовиальными фибробластами и хондроцитами. Он способен индуцировать провоспалительную активность фибробластов, макрофагов, Т-клеток, хемотаксис, а также экспрессию молекул адгезии и ММТ [64–68].

Изменения уровней этих 12 биомаркеров, вовлеченных в патогенез РА, наиболее тесно связаны с ЧПС, ЧБС и ООАБ при РА [26]. Результаты оценки активности РА посредством MBDA выражаются в условных единицах от 1 до 100. Результат ≤29 соответствует низкой активности; 30–44 – умеренной; ≥45 – высокой [69]. При дальнейшей валидации MBDA показал среднюю степень корреляции (r=0,57) с DAS28-СРБ и «хорошую» диагностическую эффективность согласно оценке площади под ROC-кривой – 0,76 [70]. Данные о согласованности MBDA с DAS28-СОЭ (r=0,66), SDAI (r=0,67), CDAI (r=0,56), а также его способности отражать активность заболевания в динамике были получены на когорте пациентов с ранним РА (n=125) включенных в исследование BeSt (**Be**handel **St**rategieen, Нидерланды) [71]. Кроме этого существует возможность использования MBDA для выявления ремиссии заболевания и оценки рентгенологического прогрессирования у пациентов с низкой активностью РА [72–74]. Представляется интересным, что MBDA в равной степени коррелирует с клиническими проявлениями активности заболевания как при РА, так и при недифференцированном артрите [75]. В клинической практике оценка динамики MBDA может использоваться для решения вопроса о коррекции терапии (отмена, смена дозировки, добавление или назначение препарата другой фармакологической группы). Так, по данным W. Li и соавт. [76], подобные решения принимались клиницистами в 38% случаев.

Все больший интерес вызывает возможность применения MBDA для оценки эффективности терапии РА. Продемонстрировано, что MBDA способен отражать риск развития рентгенологических признаков суставной деструкции у больных ранним РА в течение первого года монотерапии РА метотрексатом или его комбинацией с преднизолоном [77, 78]. Годовой анализ динамики значений MBDA при терапии РА ингибиторами ФНОα (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) показал возможность его использования для предсказания развития синовита (на 26-й неделе терапии) и рентгенологических признаков суставной деструкции (на 24-й неделе) [79, 80]. При терапии ингибитором рецептора ИЛ6 тоцилизумабом отмечено снижение содержания всех биомаркеров, входящих в индекс, при этом его значения достоверно коррелировали с результатами определения DAS28-СОЭ (p=0,54), CDAI (p=0,31), SDAI (p=0,54) до начала и DAS28-СОЭ (r=0,47) CDAI (r=0,37) на 52-й неделе терапии [81]. Сходные данные о взаимосвязи значений MBDA и вышеперечисленных клинических индексов активности РА получены и на фоне применения ингибитора Янус-киназы (JAK) тофацитиниба (табл. 3) [82]. Таким образом, в настоящее время MBDA (VECTRA DA) является единственным клинически апробированным лабораторным индексом, который может применяться для мониторинга активности РА, прогноза степени прогрессирования деструктивного поражения суставов и эффективности проводимой терапии.

Таблица 3 Связь MBDA с активностью и клиническими признаками РА

Исследование или препарат	n	Длительность, годы	Связь с активностью и клиническими признаками РА							Источник
			DAS28-СОЭ	DAS28-СРБ	SDAI	CDAI	HAQ	суставная деструкция	синовит	
Исследование										
Leiden	271	1		+				+		[73]
InFoRM, BRASS, Leiden	230	12		+						[70]
BeST	125	1	+			+	+			[71]
CAMERA	120	2		+				–		[2]
CAMERA-II	104	1	+							[78]
Препараты										
Ингибиторы ФНОα	52	0,5							+	[79]
	141	1	+					+		[80]
Тоцилизумаб	52	1	+		+	+				[81]
Тофацитиниб	37	1	+			+		+		[82]

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: С. 290–331. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: P. 290–331.]
2. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. Ann Rheum Dis. 2007;66(30):56–60.
3. Verstappen S, Jacobs J, van der Veen M, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1443–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092. Epub 2007 May 22.
4. Mease PJ. Improving the routine management of rheumatoid arthritis: the value of tight control. J Rheumatol. 2010;37(8):1570–8. DOI: 10.3899/jrheum.091064. Epub 2010 Jul 1.
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
6. Олюнин ЮА. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):9–13. [Olyunin YA. Otsenka statusa bol'nykh revmatoidnym artritom. Rheumatology Science and Practice. 2012;50(1):9–13.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-497.
7. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation ofthe 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):954–60. DOI: 10.1136/ard.2007.084459. Epub 2008 May 19.
8. Fransen J, van Riel P. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(5 Suppl 39):S93–9.
9. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. J Rheumatol. 2008;35(11):2136–47. DOI: http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080182. Epub 2008 Sep 15.
10. Uhlig T, Kvien TK, Pincus T. Test-retest reliability of disease activity coreset measures and indices in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):972–5. DOI: 10.1136/ard.2008.097345. Epub 2008 Oct 28.
11. Ranzolin A, Brenol J, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61(6):794–800. DOI: 10.1002/art.24430.
12. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. Rheumatology (Oxford). 2004;43(12):1504–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh322. Epub 2004 Jul 13.
13. Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chale's G, et al. Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). J Rheumatol. 2010;37(5):932–7. DOI: 10.3899/jrheum.090879. Epub 2010 Apr 1.
14. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. J Rheumatol. 2009;36(7):1387–90. DOI: 10.3899/jrheum.080770. Epub 2009 May 1.
15. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. PLoS Med. 2010;7(9):e1000341. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000341.
16. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5):814–9.
17. Doherty NS, Littman BH, Reilly K, et al. Analysis of changes in acute-phase plasma proteins in an acute inflammatory response and in rheumatoid arthritis using two-dimensional gel electrophoresis. Electrophoresis. 1998;19(2):355–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/elps.1150190234.
18. Hueber W, Tomooka BH, 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(6):712–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054924. Epub 2006 Aug 10.
19. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355(25):2631–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa055373.
20. Zethelius B, Berglund L, Sundstrum M, et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med. 2008;358(20):2107–16. DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707064.
21. Van Bussel BC, Ferreira I, van de Waarenburg MP, et al. Multiple inflammatory biomarker detection in a prospective cohort study: a cross-validation between well-established single-biomarker techniques and an electrochemiluminescense-based multi-array platform. PLoS One. 2013;8(3):e58576. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058576.
22. Zhang Z. An In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA) for ovarian cancer: harvesting the power of multiple biomarkers. Rev Obstet Gynecol. 2012;5(1):35–41.
23. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24(23):3726–34. DOI: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7985. Epub 2006 May 23.
24. Kolberg JA, Jorgensen T, Gerwien RW, et al. Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter 99 cohort. Diabetes Care. 2009;32(7):1207–12. DOI: 10.2337/dc08-1935.
25. Rioja I, Hughes FJ, Sharp CH, et al. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor. Arthritis Rheum. 2008;58(8):2257–67. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.23667.
26. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. PLoS One. 2013;8(4):e60635. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060635.
27. Holton W. Bioinformatics: literature searchlight. Environ Health Perspect. 2004;112(15):A872. DOI: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.112-a872a.
28. Nolan JP, Sklar LA. Suspension array technology: evolution of the flat-array paradigm. TRENDS in Biotechnology. 2002;20(1):9–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0167-7799(01)01844-3.
29. Benjamini Y, Hochberg M. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J Royal Statist Soc: Series B (Statistical Methodology). 1995;57:289–300.
30. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. J Royal Statist Soc: Series B (Statistical Methodology). 1996;58:267–88.

31. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. J Royal Statist Soc: Series B (Statistical Methodology). 2005;67:301–20.
32. Firestein G, Panayiand G, Wollheim F. Rheumatoid arthritis. Oxford: Oxford University Press; 2006. P. 173–92.
33. Brozik M, Rosztoczy I, Meretey K, et al. Interleukin 6 levels in synovial fluids of patients with different arthritides: correlation with local IgM rheumatoid factor and systemic acute phase protein production. J Rheumatol. 1992;19(1):63–8.
34. 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(1):22–5.
35. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science. 2002;296(5573):1634–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1126/science.1071924.
36. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(10):578–82. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.181.
37. Moss M, Sklair-Tavron L, Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4(6):300–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0797.
38. Xu JW, Ma J, Li TF, et al. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in interfacial membranes retrieved at revision total hip arthroplasty. Ann Rheum Dis. 2000;59(10):822–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.10.822.
39. Hiraoka K, Sasaguri Y, Komiya S, et al. Cell proliferation-related production of matrix metalloproteinases 1 (tissue collagenase) and 3 (stromelysin) by cultured human rheumatoid synovial fibroblasts. Biochem Int. 1992;27(6):1083–91.
40. Huh YH, Kim SH, Kim SJ, et al. Differentiation status-dependent regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by epidermal growth factor via mitogen-activated protein kinase in articular chondrocytes. J Biol Chem. 2003;278(11):9691–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M211360200.
41. Wang Y, Ripperger J, Fey GH, et al. Modulation of hepatic acute phase gene expression by epidermal growth factor and Src protein tyrosine kinases in murine and human hepatic cells. Hepatology. 1999;30(3):682–97. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300318.
42. Brenchley PE. Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2001;60(3):71–4.
43. Murakami M, Iwai S, Hiratsuka S, et al. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages. Blood. 2006;108(6):1849–56. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-04-016030.
44. Klimiuk P, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. Ann Rheum Dis. 2002;61(9):804–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.9.804.
45. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci. 2006;11:529–43. DOI: http://dx.doi.org/10.2741/1817.
46. Flannery CR, Lark MW, Sandy JD. Identification of a stromelysin cleavage site within the interglobular domain of human aggrecan: evidence for proteolysis at this site in vivo in human articular cartilage. J Biol Chem. 1992;267(2):1008–14.
47. Suzuki K, Enghild JJ, Morodomi T, et al. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). Biochemistry. 1990;29(44):10261–70. DOI: http://dx.doi.org/10.1021/bi00496a016.
48. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. J Biol Chem. 1993;268(34):25803–10.
49. Kirkpatrick RB, Emery JG, Connor JR, et al. Induction and expression of human cartilage glycoprotein 39 in rheumatoid inflammatory and peripheral blood monocyte-derived macrophages. Exp Cell Res. 1997;237(1):46–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1006/excr.1997.3764.
50. De Ceuninck F, Gaufillier S, Bonnaud A, et al. YKL-40 (cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2001;285(4):926–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2001.5253.
51. Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha. Biochem J. 2004;380(3):651–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1042/BJ20040099.
52. Kotzin BL, Falta MT, Crawford F, et al. Use of soluble peptide-DR4 tetramers to detect synovial T cells specific for cartilage antigens in patients with rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(1):291–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.1.291.
53. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425–32. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/372425a0.
54. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. J Bone Miner Res. 2001;16(8):1426–33. DOI: http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.8.1426.
55. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science. 1995;269(5223):543–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1126/science.7624777.
56. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. J Bone Miner Res. 2002;17(2):200–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.200.
57. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. Cell. 2009;138(5):976–89. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.051.
58. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409(6818):307–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/35053000.
59. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. J Cell Biochem. 2006;99(3):824–34. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/jcb.20915.
60. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immunol. 2005;174(9):5789–95.
61. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. Biochem Biophys Res Commun. 2005;331(2):520–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.210.
62. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. Diabetes Care. 2004;27(10):2450–7. DOI: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.10.2450.
63. Косыгина АВ. Адипоцитокины в научной и клинической практике. Ожирение и метаболизм. 2011;(1):32–9. [Kosygina AV. Adipotsitokiny v nauchnoy i klinicheskoy praktike. Ozhirenie i metabolizm. 2011;(1):32–9.]
64. Benigni F, Fantuzzi G, Sacco S, et al. Six different cytokines that share GP130 as a receptor subunit, induce serum amyloid A and potentiate the induction of interleukin-6 and the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by interleukin-1. Blood. 1996;87(5):1851–4.

65. Zhang N, Ahsan MH, Purchio AF, et al. Serum amyloid A-luciferase transgenic mice: response to sepsis, acute arthritis, and contact hypersensitivity and the effects of proteasome inhibition. J Immunol. 2005;174(12):8125–34.
66. Kisilevsky R, Tam SP. Acute phase serum amyloid A, cholesterol metabolism, and cardiovascular disease. Ped Pathol Mol Med. 2002;21(3):291–305. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/02770930290056523.
67. Kumon Y, Suehiro T, Hashimoto K, et al. Local expression of acute phase serum amyloid A mRNA in rheumatoid arthritis synovial tissue and cells. J Rheumatol. 1999;26(4):785.
68. O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. Arthritis Res. 2000;2(2):142. Epub 2000 Feb 24. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar78.
69. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. J Pharm Biomed Anal. 2012;70:415–24. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.06.003. Epub 2012 Jun 12.
70. Hirata JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. Arthritis Care. Res (Hoboken). 2012;64(12):1794–803.
71. Hirata S, Dirven L, Shen Y, et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. Rheumatology (Oxford). 2013;52(7):1202–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes362.
72. Ma MH, Ramanujan S, Haney DJ, et al. Biomarker signatures in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: the REMIRA study. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):537.
73. Van der Helm-van Mil AH, Knevel R, Cavet G, et al. An evaluation of molecular and clinical remission in rheumatoid arthritis by assessing radiographic progression. Rheumatology (Oxford). 2013;52(5):839–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes378.
74. Li W, Haney DJ, Cavet G, et al. The Multi-Biomarker Disease Activity Test (Vectra® DA) estimates risk of radiographic progression for patients with rheumatoid arthritis from the Leiden early arthritis clinic. Arthritis Rheum. 2013;65(10):1788.
75. Maijer KI, de Hair MJH, Li W, et al. Evaluation of a Multi-Biomarker Disease Activity (Vectra® DA Algorithm) in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):389.
76. Li W, Sasso EH, Emerling D, et al. Impact of a multi-biomarker disease activity test on rheumatoid arthritis treatment decisions and therapy use. Curr Med Res Opin. 2013;29(1):85–92.
77. Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, Bolce R, et al. In early rheumatoid arthritis, the 12 individual biomarkers that comprise the Multiple Biomarker Disease Activity score relate differentially to clinical response and radiographic progression: results from a randomized trial. Arthritis Rheum. 2013;65(10):1789.
78. Jurgens MS, Bijlsma JW, Jacobs JW, et al. Response to MTX Plus Prednisone in CAMERA II Using a Multi-Biomarker Disease Activity Test (Vectra® DA) and DAS28-ESR. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):395.
79. Krabbe S, Bolce R, Brahe C, et al. Early changes in a Multi-Biomarker Disease Activity score after starting adalimumab treatment predict change in MRI inflammation at 6 months. Arthritis Rheum. 2013;65(Suppl 10):1436.
80. Hirata S, Li W, Defranoux N, et al. Repeated high or low Multi-Biomarker Disease Activity (VECTRA® DA Algorithm) scores associated with radiographic outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum. 2013;65(Suppl 10):1453.
81. Hanami K, Hirata S, Tasaka H, et al. Behavior of the Multi-Biomarker Disease Activity (Vectra® DA Algorithm) score and components in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2013;72(3):391.
82. Yamaoka K, Kubo S, Sonomoto K, et al. Correlation of a Multi-Biomarker Disease Activity (VECTRA DA) score with clinical disease activity and its components with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. Arthritis Rheum. 2012;64(10):2162.

Ответы на вопросы к лекции Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонова «Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления» (с. 71)

1- Г,
2 - А, В,
3 - В,
4 - Б,
5 - В,
6 - Д,
7 - Г,
8 - В,
9 - Г,
10 - Г,
11 - Г.

Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные)

А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasiya Avdeeva
9056249400@mail.ru

Поступила 11.12.13

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В развитии суставной деструкции при ревматоидном артрите (РА) важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3. Повышение уровня ММП в сыворотке крови не является специфичным для РА и может регистрироваться при других ревматических заболеваниях (остеоартроз, псориатический артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка), однако мониторирование уровня ММП имеет важное клиническое значение именно при РА.
Сывороточный уровень ММП3 может являться полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности (СОЭ и уровень С-реактивного белка – СРБ) при РА. Повышенный уровень ММП3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями в суставах, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. Также определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторирования эффективности терапии как стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).
Таким образом, определение концентрации ММП3 является полезным для оценки активности заболевания, эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования выраженности деструктивных изменений в суставах.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; матриксные металлопротеиназы; активность заболевания; эффективность терапии.
Для ссылки: Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):79–84.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (REVIEW OF THE LITERATURE AND OUR OWN DATA)

A.S. Avdeeva, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of over 20 proteolytic enzymes responsible for cleavage of protein components of the extracellular matrix. Three types of MMPs play an important role in the development of joint damage in patients with rheumatoid arthritis (RA): collagenases (MMP1, 8 and 13), stromelysins (MMP3), and gelatinases (MMP9). MMP3 is considered to be one of the key mediators of joint damage. Increased serum level of MMP is not specific for RA and may be registered in other rheumatic diseases (osteoarthritis, psoriatic arthritis, gout, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus); however, monitoring of the level of MMP is of particular clinical importance in patients with RA.
MMP3 serum level may be a useful marker of disease activity. Several studies have shown a correlation of MMP3 concentration with clinical and laboratorial parameters of inflammatory activity (ESR and C-reactive protein – CRP) in RA patients. The elevated level of MMP3 is associated with radiological changes in joints and can also be a predictor of severe destructive lesions in RA patients. Evaluation of the MMP3 level can also be useful for monitoring the therapy effectiveness using both standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and genetically engineered biological drugs (GEBD).
Thus, evaluation of MMP3 concentration is useful for assessing disease activity and efficacy of treatment with DMARDs and GEBD, as well as for predicting the severity of destructive changes in joints.
Keywords: rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinases; activity of the disease; efficacy of therapy.
For references: Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):79–84.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-79-84

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, одно из основных проявлений которого – деструкция костной и хрящевой ткани суставов, что приводит к ранней инвалидизации. В результате антигенспецифической активации CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу при РА возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, 6, 17, фактор некроз опухоли α (ФНОα), и факторов роста, что приводит к выработке клетками синовиальной оболочки протеолитических ферментов, вызывающих разрушение соединительной ткани сустава [1, 2]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В зависимости от субстратной специфично-

сти, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на пять основных групп: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов, стромелизины (ММП3, 10 и 11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибронектин, эластин), желатиназы (ММП2, 9) отвечающие за распад коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны, а также ММП мембранного типа (ММП14, 15, 16, 17, 24, 25) и ММП разных типов (ММП7, 11, 12, 20) [3–6]. В развитии суставной деструкции при РА важную роль играют три типа ММП: коллагеназы (ММП1, 8 и 13), стромелизины (ММП3) и желатиназы (ММП9), однако одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается ММП3, которая находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется под влиянием плазмина [7]. С действием ММП3 также связаны потеря протеогликанов [8] и активация проферментов других ММП (проММП1, 7, 8, 9, 13) [9].

Повышение уровня ММП в сыворотке крови не является специфичным для РА и может регистрироваться при других ревматических заболеваниях. S. Sasaki и соавт. [10] при оценке уровня ММП3 в синовиальной жидкости 31 больного РА и 13 – остеоартрозом (ОА), а также в сыворотках крови пациентов с РА (n=81), ОА (n=12), подагрой (n=12) и остеопорозом (n=8) выявили более высокие уровни данного маркера при РА, затем, в порядке убывания, при подагре, ОА и остеопорозе. G. Keyszer и соавт. [11] при обследовании 115 пациентов с РА, 20 – с ОА, 28 – с псориатическим артритом, 24 – с анкилозирующим спондилитом, 26 – с системной красной волчанкой (СКВ) и 30 здоровых лиц, установили достоверно более высокие уровни ММП3 при РА по сравнению с ОА и со здоровыми донорами, также повышенный уровень ММП3 регистрировался и при других воспалительных заболеваниях. Однако следует отметить, что мониторирование уровня ММП имеет важное клиническое значение именно при РА.

Сывороточный уровень ММП3 может являться полезным маркером активности заболевания. В ряде работ показана корреляционная взаимосвязь концентрации ММП3 с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности. Так, M.D. Posthumus и соавт. [12] проанализировали уровень ММП3, острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ) и рентгенологическую стадию у 33 пациентов с ранним РА на протяжении 3 лет, отметив прямую корреляционную взаимосвязь этих показателей при динамическом изучении, а также их связь с величинами DAS в период между 6-м и 30-м месяцами наблюдения. Однако авторы не выявили корреляции уровня ММП3 с количеством болезненных суставов и индексом Ричи. M. Green и соавт. [13] также продемонстрировали взаимосвязь базальных значений ММП3 и ММП1 с уровнем СРБ (r=0,42, r=0,49; p<0,001). При этом в группе пациентов с базальным уровнем СРБ >10 мг/дл отмечалась наиболее высокая концентрация ММП1. Сходные данные были получены A. So и соавт. [14] при наблюдении за 53 пациентами с РА. Авторы установили положительную корреляцию уровней ММП3 с СРБ (r=0,43; p=0,008) и СОЭ (r=0,48; p=0,0006). M. Ally и соавт. [15] продемонстрировали корреляционную взаимосвязь уровня ММП3 с SDAI (r=0,29; p<0,05), уровнем СРБ (r=0,39; p<0,05), сывороточного амилоидного белка А (САА; r=0,4; p<0,05), а также с содержанием провоспалительных цитокинов: ИЛ8 (r=0,33; p<0,05), ИЛ6 (r=0,3; p<0,05), интерферона γ (ИФНγ; r=0,28; p<0,05), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) (r=0,28; p<0,05) и ИЛ12 (r=0,27; p<0,05) в группе больных ранним РА (n=128).

Уровень ММП3 в сыворотке крови положительно коррелирует с продукцией данного фермента в синовиальной оболочке суставов и непосредственно отражает степень активности синовита. В исследовании A. Kobayashi и соавт. [16], включающем 29 пациентов с РА и 20 с ОА, была показана достоверная зависимость между уровнем ММП3 в сыворотке крови и синовиальной жидкости (r=0,712; p<0,001; n=49), а также более высокий сывороточный уровень данного фермента в группе РА, по сравнению с ОА (287,3±199,9 и 44,8±32,4 нг/мл соответственно; p<0,01). Также было выявлено достоверное снижение уровня ММП3 через 4 нед после проведения тотального эндопротезирования коленного сустава при РА (p<0,05). S.W. Syversen и соавт. [17] продемонстрировали взаимосвязь между выраженностью синовита и отека костного мозга по данным МРТ и уровнем ММП3 (R^2=0,15 и R^2=0,12; p<0,05) и СРБ в сыворотке крови (R^2=0,07 и R^2=0,15; p<0,05) среди пациентов с ранним РА (n=84). Следовательно, сывороточный уровень ММП3 может служить полезным показателем активности заболевания, который непосредственно отражает степень воспаления синовиальной оболочки суставов.

Повышенный уровень ММП3 ассоциируется с рентгенологическими изменениями суставов, а также может являться предиктором тяжелого деструктивного поражения при РА. В ряде работ продемонстрирована корреляционная взаимосвязь уровня ММП3 в сыворотке крови с индексом Ларсена [13] и рентгенологической стадией болезни [18], а также более высокий уровень данного биомаркера в группе больных с наличием эрозивного поражения суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19]. M. Green и соавт. [13] при обследовании 98 пациентов с ранним РА выявили более высокий базальный уровень ММП1 и ММП3 среди больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием (p<0,05), а также продемонстрировали корреляционную взаимосвязь базального уровня ММП1 и ММП3 с изменением индекса Ларсена (r=0,32 и r=0,23 соответственно; p<0,05). Авторы отдельно провели субанализ группы больных с исходным отсутствием эрозивного поражения суставов по данным рентгенографии и установили корреляционную взаимосвязь базального уровня ММП3 с развитием деструкции суставов (r=0,3; p=0,01). Сходные результаты были получены I. Tchetverikov и соавт. [20] при обследовании 109 пациентов с ранним РА. Авторы выявили более высокий уровень проММП3 в группе больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием через 2 года наблюдения, а также установили взаимосвязь более высокого базального уровня проММП3 с прогрессированием суставной деструкции (B=0,7; p=0,001).

Повышение содержания ММП3 является ранним и более специфичным по сравнению с другими маркерами костно-хрящевого метаболизма предиктором суставной деструкции. Так, H. Yamanaka и соавт. [18] выявили повышение уровня ММП3 у пациентов с РА уже через 4 мес

после начала болезни. S. Young-Min и соавт. [21], проанализировав широкий спектр лабораторных маркеров и их взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием после 2 лет терапии (n=118), отметили наибольшую корреляционную взаимосвязь между изменением индекса Ларсена и базальным уровнем ММП3 (r=0,4; p<0,05), уровень острофазовых показателей (СОЭ и СРБ), а также других лабораторных маркеров, таких как COMP, CTX-II, ревматоидный фактор (РФ), ММП1 и ММП13, в меньшей степени ассоциировался с динамикой рентгенологических изменений. Также авторы продемонстрировали информативность совместного определения уровня ММП3, CTX-II и числа припухших суставов для прогнозирования деструкции суставов через 2 года лечения: площадь под ROC-кривой (AUC) 0,81, доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,89. M. Houseman и соавт. [22] были получены сходные данные при длительном наблюдении (>8 лет) за 62 пациентами с ранним РА. Авторы установили, что среди пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имеющих исходно повышенный уровень ММП3, а также деструктивные изменения в суставах, чаще наблюдается рентгенологическое прогрессирование. Методом пошаговой логистической регрессии было установлено, что наличие всех трех показателей является более точным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования (AUC=0,87). A. Mamehara и соавт. [23] также была установлена большая скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, позитивных по РФ и имеющих базальный уровень ММП3 >62 нг/мл. Таким образом, определение уровня ММП3, совместно с другими иммунологическими маркерами, может быть полезным для выявления группы больных с потенциально более тяжелым течением заболевания и нуждающихся в более интенсивной терапии.

Определение уровня ММП3 может быть полезно для мониторирования эффективности терапии. Так, в ряде исследований продемонстрировано снижение сывороточной концентрации данного маркера у больных РА с хорошим эффектом терапии БПВП и ГИБП. M. Posthumus и соавт. [24] выявили достоверное снижение уровня ММП3 в группе пациентов (n=82) с хорошим эффектом терапии сульфасалазином или комбинированной терапии сульфасалазином и метотрексатом (МТ). Также авторы продемонстрировали взаимосвязь хорошего ответа на лечение с более низким исходным уровнем ММП3 в сыворотке крови. Применение ГИБП также сопровождается снижением уровня ММП3. P. Garnero и соавт. [25] оценили динамику широкого спектра лабораторных маркеров костной и хрящевой деструкции у 416 больных РА, 277 из которых получали МТ в сочетании с тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 4 или 8 мг/кг и 139 МТ + плацебо (ПЛ). В группе ПЛ уровень ММП3 не изменялся в течение первых 16 нед терапии и лишь незначительно снижался к 24-й неделе лечения. В то же время в группе ТЦЗ отмечалось дозозависимое уменьшение концентрации ММП3 с 4-й до 24-й недели терапии (p<0,01). I. Yokoe и соавт. [26] также обнаружено снижение уровня ММП3 после 12 нед терапии ТЦЗ и инфликсимабом (ИНФ) на 62,12 и 31,02% соответственно. Сходные данные о снижении уровня ММП3 на фоне терапии ИНФ и голимумабом были получены другими авторами [27, 28].

В исследовании Y. Urata и соавт. [29] для оценки активности заболевания и необходимости смены терапии использовались различные параметры: число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ, а также оценка активности заболевания врачом (1-я группа); достижение ремиссии по DAS28 (2-я группа); нормализация уровня ММП3 в сыворотке крови (3-я группа); а также одновременное достижение ремиссии по DAS28 и нормализация уровня ММП3 (4-я группа). Было показано, что среди пациентов 4-й группы достоверно чаще развивалась ремиссия заболевания по DAS28 – 56% [p<0,01 по сравнению с 1-й (21%) и 3-й (13%) группами], SDAI – 46% [p<0,05 по сравнению с 1-й (15%), 2-й (32%) и 3-й (13%) группами], а также сочетание клинической ремиссии с отсутствием рентгенологического прогрессирования и нормализацией функционального статуса – 34% [p<0,05 по сравнению с 1-й (6%), 2-й (15%) и 3-й (7%) группами]. Таким образом, использование индексов активности в комплексе с определением уровня ММП3 позволяет более точно оценить активность заболевания и эффективность терапии РА.

Определение базального уровня ММП3 может быть полезно для прогнозирования клинической эффективности терапии ГИБП при РА. В связи с этим необходимо остановиться на данных, полученных в исследовании ASPIRE [30]. Пациенты, включенные в данный протокол, были рандомизированы на три группы: ИНФ 3 мг/кг + МТ (n=48), ИНФ 6 мг/кг + МТ (n=55) и ПЛ + МТ (n=41). Авторы продемонстрировали достоверную корреляционную взаимосвязь между базальным уровнем ММП3 и улучшением по критериям Американской коллегии ревматологов ACR-N на 54-й неделе терапии (r=0,319; p<0,05), а также лучший эффект препарата при более выраженном снижении уровня ММП3 после 6 нед лечения (r=-0,257; p<0,05) в группах получавших ИНФ. Также было установлено, что пациенты с более высоким базальным уровнем ММП3 чаще достигали 50% ответа по критериям ACR к 54-й неделе терапии разными дозами ИНФ.

Интерес представляют данные о связи уровня ММП3 с длительностью сохранения эффекта лечения после прекращения терапии. N. Nishimoto [31] проанализировал результаты лечения ТЦЗ 187 больных РА. Пациенты получали препарат в среднем около 4,3 года. Через 24 нед после завершения терапии низкая активность (DAS28 <3,2) сохранялась у 35% больных, а через год – у 15%, при этом низкий уровень ИЛ6 (<35 пг/мл) и нормальные значения ММП3 являлись маркерами более длительного эффекта терапии. A. Kaneko и соавт. [32] при оценке эффективности ТЦЗ у 31 больного РА установлена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ММП3 в сыворотке крови и активностью заболевания по CDAI на 12–52-й неделях терапии. При проведении ROC-анализа было достоверно продемонстрировано достижение низкой активности заболевания у 76,9% больных к 52-й неделе терапии ТЦЗ в случае уменьшения концентрации ММП3 <80,6 нг/мл к 24-й неделе лечения данным препаратом (p=0,028).

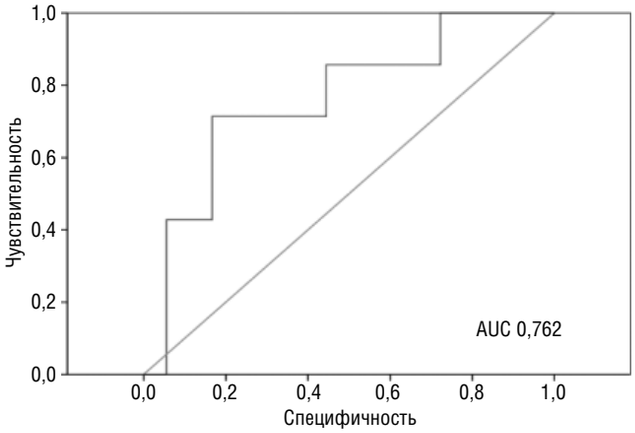
Нами получены сходные данные о роли ММП3 при оценке результатов терапии РА ритуксимабом (РТМ) (n=23), ТЦЗ (n=29) и МТ (n=28) [33-36]. До начала лечения уровень ММП3 среди больных РА был достоверно выше (35,0; 95% ДИ 12,5–66,5 нг/мл; n=52), чем в группе здоровых доноров (7,7; 95% ДИ 5,5–11,8 нг/мл; p<0,05).

Уровень ММП3 у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ, ТЦЗ и МТ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Препарат	Группы пациентов	Недели	ММП3, нг/мл
РТМ	Группа в целом (n=23)	0	25,0 [5,0; 70,0]
		16	5,0 [0,5; 45,0]*
		24	5,0 [0,5; 40,0]*
	Хороший эффект (n=12)	0	27,5 [5,3; 72,5]
		16	7,5 [0,5; 57,5]
		24	25,0 [0,5; 55,0]
	Удовлетворительный эффект (n=10), нет эффекта (n=1)	0	25,0 [0,5; 60,0]
		16	0,5 [0,5; 35,0]
		24	0,5 [0,5; 35,0]
ТЦЗ	Группа в целом (n=29)	0	42,5 [19,5; 66,0]
		4	19,3 [10,2; 21,6]*
		24	12,4 [7,8; 17,9]*
	Хороший эффект (n=23)	0	42,5 [16,0; 66,0]
		4	19,3 [10,2; 21,6]*
		24	15,2 [9,4; 19,4]*
	Удовлетворительный эффект (n=5)	0	67,0 [57,5; 107,0]
		4	15,6 [9,7; 21,5]
		24	9,8 [5,9; 12,9]
МТ	Все ответившие (n=12)	0	11,1 [4,6; 17,3]
		24	7,4 [4,5; 9,4]
	Нет эффекта (n=16)	0	6,6 [2,1; 12,0]
		24	8,6 [3,9; 18,4]*

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с базальным уровнем.

Отмечалась положительная корреляция базального уровня ММП3 с СОЭ (r=0,4; p=0,01) и концентрацией СРБ (r=0,4; p=0,001). Достоверной корреляционной взаимосвязи базального уровня ММП3 с рентгенологической стадией, а также индексом Sharp выявлено не было. Вместе с тем базальный уровень ММП3 ≤51,3 нг/мл ассоциировался с отсутствием рентгенологического прогрессирования через 48 нед в группе ТЦЗ (AUC 0,587; 95% ДИ 0,33–0,84). Также была выявлена взаимосвязь между нормализацией уровня ММП3 (≤12,2 нг/мл) к 24-й неделе терапии и отсутствием прогрессирования деструктивных изменений в суставах через 48 нед (AUC 0,597; 95% ДИ 0,32–0,88).



ROC-кривая, отражающая клиническую информативность определения ММП3 на 24-й неделе терапии ТЦЗ для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности по SDAI и CDAI через 24 нед после окончания применения препарата

Динамика уровня ММП3 по группам в целом и в зависимости от ответа по критериям EULAR представлена в таблице, из которой видно, что на фоне терапии РТМ достоверное снижение концентрации ММП3 наблюдалось через 16 и 24 нед после первой инфузии препарата, составляя 80,0% от исходного уровня; достоверных различий по уровню ММП3 в группах больных с хорошим и удовлетворительным эффектом к 24-й неделе лечения не отмечалось (p>0,05).

На фоне терапии ТЦЗ достоверное уменьшение концентрации ММП3 наблюдалось на 4-й и 24-й неделях и составило соответственно 61,0 и 73,0% от исходного уровня. В группе больных с хорошим эффектом терапии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) отмечалось достоверное снижение уровня ММП3 на 4-й и 24-й неделях лечения на 54,6 и 64,2% от исходного уровня, среди больных с умеренным эффектом лечения изменение концентрации ММП3 было статистически не достоверным (p>0,05). Также в группе больных с умеренным эффектом терапии отмечалась тенденция к более высокому базальному уровню ММП3 по сравнению с пациентами, хорошо ответившими на лечение (p=0,0508).

На фоне терапии МТ достоверного уменьшения концентрации ММП3 не отмечалось, и к 24-й неделе лечения медиана ее уровня составила 8,1 [4,5; 12,2] нг/мл (p>0,05). В группе больных, не ответивших на терапию МТ, отмечалось достоверное повышение концентрации

ММП3 на 30,3% по сравнению с базальным уровнем к 24-й неделе лечения.

Также мы оценили роль ММП3 в прогнозировании сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ. По данным ROC-анализа, нормализация уровня ММП3 у больных РА к 24-й неделе терапии (≤16,5 нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания по индексам SDAI и CDAI через 24 нед после прекращения применения препарата (AUC 0,762; 95% ДИ 0,548–0,976; см. рисунок).

Таким образом, определение концентрации ММП3 в сыворотке крови является полезным для оценки активности заболевания. Не исключено, что ММП3 может оказаться более чувствительным лабораторным маркером активности болезни, чем уровень СРБ или СОЭ, являющиеся неспецифическими показателями. Мониторирование уровня ММП3 вместе с индексами активности может быть полезным для оценки эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также прогнозирования результатов лечения, что может позволить персонифицировать терапию РА. Повышенный уровень ММП3 ассоциируется с деструктивными изменениями в суставах, а также является предиктором тяжелого эрозивного поражения, что имеет большое значение при выявлении группы больных с худшим прогнозом, нуждающихся в более интенсивной терапии. Определение уровня данного показателя также является полезным при решении вопроса об отмене терапии ГИБП у пациентов с клинической ремиссией заболевания. Приведенные данные свидетельствуют о важной роли ММП в развитии РА и необходимости ее дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2007;7(6):429–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nri2094.
3. Burrage P, Mix K, Brinckerhoff C. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci. 2006;11:529–43. DOI: http://dx.doi.org/10.2741/1817.
4. Murphy G, Knauper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. Arthritis Res. 2002;4(Suppl 3):39–49. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar572.
5. Flannery C. MMPs and ADAMTSs: functional studies. Front Biosci. 2006;11:544–69. DOI: http://dx.doi.org/10.2741/1818.
6. Ribbens C, Andre B, Kaye O, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. Rheumatology (Oxford). 2000;39(12):1357–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1357.
7. Ronday HK, Smits HH, van Muijen GN, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Br J Rheumatol. 1996;35(5):416–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.5.416.
8. Bonassar L, Frank E, Murray J, et al. Changes in cartilage composition and physical properties due to stromelysin degradation. Arthritis Rheum. 1995;38(2):173–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380205.
9. Unemori E, Bair M, Bauer E, et al. Stromelysin expression regulates collagenase activation in human fibroblasts. Dissociable control of two metalloproteinases by interferon-gamma. J Biol Chem. 1991;266(34):23477–82.
10. Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, et al. Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Rheumatol. 1994;13(2):228–333.
11. Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-l complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. J Rheumatol. 1999;26(2):251–8.
12. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. J Rheumatol. 2000;27(12):2761–8.
13. Green M, Gough A, Devlin J, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2003;42(1):83–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg037.
14. So A, Chamot AM, Peclat V, Gerster JC. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis: correlation with systemic inflammation but not with erosive status. Rheumatololy (Oxford). 1999;38(5):407–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.5.407.
15. Ally M, Hodkinson B, Meyer P, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm. 2013;2013:183653. DOI: 10.1155/2013/183653.
16. Kobayashi A, Naito S, Enomoto H, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1) for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(4):563–70.
17. Syversen SW, Haavardsholm E, Boyesen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with infl ammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):845–50. DOI: 10.1136/ard.2009.122325. Epub 2010 Mar 16.
18. Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(3):852–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200004)43:4%3C852::AID-ANR16%3E3.0.CO;2-7.
19. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein Determines the subset of patients with early-stage Rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. J Rheumatol. 2009;36(6):1126–9. DOI: 10.3899/jrheum.080926. Epub 2009 May 15.
20. Tchetverikov I, Lard LR, DeGroot J, et al. Matrix metalloprotei-

nases-3, -8, -9 as markers o f disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(11):1094–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.11.1094.
21. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, et al. Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. Arthritis Rheum. 2007;56(10):3236–47. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22923.
22. Houseman M, Potter C, Marshall N, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. Arthritis Res Ther. 2012;14:R30. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar3734.
23. Mamehara A, Sugimoto T, Sudiyama D, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying antirheumatic drugs. Kobe J Med Sci. 2010;56(3):E98–107.
24. Posthumus M, Limburg P, Westra J, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29(5):883–9.
25. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen J. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2010;62(1):33–43. DOI: 10.1002/art.25053.
26. Yokoe I, Nishio S, Sato H, Kobayashi H. Comparison of MMP-3 levels in rheumatoid arthritis after treatment with tocilizumab or infliximab for 12 weeks. Mod Rheumatol. 2011;21(6):710–4. DOI: 10.1007/s10165-011-0474-z. Epub 2011 Jun 8.
27. Visvanathan S, Wagner C, Marini J, et al. The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Rheumatol Online J. 2010;8:24. DOI: 10.1186/1546-0096-8-24.
28. Doyle M, Rahman M, Frederick B, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. Rheumatology (Oxford). 2013;52(7):1214–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes381. Epub 2013 Feb 14.
29. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. Ann Rheum Dis. 2012;71(4):534–40. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200108. Epub 2011 Oct 21.
30. Visvanathan S, Marini J, Smolen J, et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007;34:1465–74.
31. Nishimoto N. Drug free remission after cessation of Actemra monotherapy (DREAM study). Ann Rheum Dis. 2010;69(Suppl 3):98.
32. Kaneko A, Kida D, Saito K, et al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. Rheumatology Int. 2012 Nov;32(11):3631–7. DOI: 10.1007/s00296-011-2256-5.
33. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Динамика рентгенологического прогрессирования и уровня матриксной металлопротеиназы 3 (ММР 3) у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ). Сборник тезисов VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Владимир; 2012. 5. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Dinamika rentgenologicheskogo progressirovaniya i urovnya matriksnoi metalloproteinazy 3 (MMR 3) u bol'nykh RA na fone terapii totsilizumabom (TTsZ). Sbornik tezisov VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». Vladimir; 2012. 5.]
34. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2013;5:24–9. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Relationship of the clinical efficiency of tocilizumab therapy to the serum level of matrix metalloproteinase-3 in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii arkhiv. 2013;85(5):24–9.]
35. Панасюк ЕЮ, Авдеева АС, Александрова ЕН и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом в России: исследование ЛОРНЕТ. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013. С. 270–377. [Panasyuk EYu, Avdeeva AS, Aleksandrova EN, et al. Opyt primeneniya totsilizumaba u bol'nykh revmatoidnym artritom v Rossii: issledovanie LORNET. Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-Press; 2013. P. 270–377.]
36. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь уровня антител к цитруллинированным белкам, активности заболевания и маркеров деструкции костной и хрящевой ткани при ревматоидном артрите. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(9):15–6. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Vzaimosvyaz' urovnya antitel k tsitrullinirovannym belkam, aktivnosti zabolevaniya i markerov destruktsii kostnoi i khryashchevoi tkani pri revmatoidnom artrite. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013;(9):15–6.]

Эрготерапия в ревматологии

Т.В. Дубинина, М.Л. Сухарева, Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина
tatiana-dubinina@mail.ru

Contact:
Tat'yana Dubinina
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 25.10.13

В статье представлены данные об одном из наиболее доступных методов реабилитации – трудотерапии. Изложены вопросы истории формирования трудотерапии как метода лечения, использования ее в ревматологии и перспективных направлениях развития.
Ключевые слова: трудотерапия; эрготерапия; ревматические заболевания; телемедицина.
Для ссылки: Дубинина ТВ, Сухарева МЛ, Эрдес ШФ. Эрготерапия в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):85–90.

ERGOTHERAPY IN RHEUMATOLOGY

T.V. Dubinina, M.L. Sukhareva, Sh.F. Erdes

The article reports one of the most affordable rehabilitation methods, i.e. occupational therapy. The issues related to the history of occupational therapy as a treatment method, its application in rheumatology and promising directions of development are covered.
Keywords: occupational therapy; ergotherapy; rheumatic diseases; telemedicine.
For references: Dubinina TV, Sukhareva ML, Erdes ShF. Ergotherapy in rheumatology. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):85–90.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-85-90

При любом заболевании существует вероятность развития временных или стойких функциональных нарушений, которые могут привести к ограничению участия больного как в личной, так и в общественной жизни. В связи с этим медицинская реабилитация как метод лечения, способствующий восстановлению и/или компенсации утраченных в процессе болезни функций, имеет большое значение в системе практической медицины. С помощью реабилитационных мероприятий больной человек возвращается в общество с достижением максимально возможной самостоятельности и независимости в быту, общественной и профессиональной деятельности [1].

Всемирная организация здравоохранения определяет реабилитацию как «комбинированное и координированное применение медицинских, психологических, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индивидуума на оптимум его трудоспособности» [2]. Основная цель реабилитации заключается в том, чтобы с помощью специфических мероприятий сделать людей, временно или стойко утративших трудоспособность, способными к жизни в обществе, повысить их качество жизни (КЖ).

Одним из наиболее доступных методов реабилитации является трудотерапия (в зарубежной практике данное направление обозначается термином occupational therapy). **Трудотерапия** – это лечебный метод, направленный на восстановление, сохранение и развитие индивидуальных навыков, необходимых для повседневной деятельности, работы, досуга и отдыха людей, которые из-за болезни или травмы потеряли способность ухаживать за собой, работать и заниматься привычными делами. Он основан на понимании того, что, используя движения в качестве физиологического стимулятора, трудовая деятельность способствует увеличению амплитуды движений, снижению мышечной ригидности, повышению силы мышц и их пластичности, что в итоге приводит к восстановлению нарушенных двигательных функций [3].

История развития трудотерапии. Первые упоминания об использовании труда как метода терапии можно найти в научных трактатах Асклепиада Вифинского и Цельса [4]. Однако основоположниками трудотерапии, заложившими в ее основу принципы гуманного отношения к больным, являются знаменитый французский психиатр Ph. Pinel и немецкий врач, физиолог, философ, педагог J.Ch. Reil, которые практически одновременно высказали идеи человечного содержания умалишенных с возможным предоставлением им свободы и жизненных удобств. Благодаря их стараниям в лечение психически больных было внедрено целенаправленное обучение повседневной деятельности [5]. В конце XIX – начале XX вв. Herbert J. Hall, Adolf Meyer и William Rush Dunton, используя элементы декоративно-прикладного искусства в работе специализированных мастерских для инвалидов, пропагандировали трудотерапию в качестве метода психологической и социальной реабилитации больных с умственными и физическими недостатками. Впервые пациенты могли продавать в магазинах созданные своими руками изделия, зарабатывая тем самым себе на жизнь [6]. В начале XX в. в США трудотерапия сформировалась как метод лечения, что ознаменовалось открытием в 1908 г. в Чикаго первой школы по подготовке специалистов в данной области [7]. После Первой мировой

войны трудотерапия перешагнула пределы психиатрической помощи. Ее стали использовать для реабилитации тяжелораненых и инвалидов, а также при лечении разных заболеваний. Так, в Швейцарии А. Ролье показал эффективность воздействия труда при лечении больных туберкулезом [8].

В марте 1917 г. было создано первое профессиональное объединение – Национальное общество по развитию трудотерапии (National Society for the Promotion of Occupational Therapy – NSPOT), переименованное в 1921 г. в Американскую ассоциацию трудотерапевтов (American Occupational Therapy Association – AOTA), насчитывающую на данный момент около 42 тыс. специалистов [9]. После Второй мировой войны, когда мировое сообщество столкнулось с проблемой массовой инвалидизации людей работоспособного возраста, во многих странах стали появляться национальные организации трудотерапевтов. В 1952 г. была создана Всемирная федерация трудотерапии (World Federation of Occupational Therapists – WFOT), связывающая 73 национальные организации [10].

Следует отметить, что в России развитие идей лечения трудом происходило под влиянием прогрессивных взглядов выдающихся русских ученых-медиков М.Я. Мудрова, Н.И. Пирогова, С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, П.Ф. Лесгафта и многих других. Пропагандируя и отстаивая широкое профилактическое направление в развитии медицинской науки и практики, они постоянно обращали внимание на большое значение гимнастики, режима, закаливания, трудотерапии, массажа и других средств в реабилитации больных. В 1836 г. военный врач и писатель Р.С. Четыркин практически применил стройную систему функционального лечения выздоравливающих солдат в «слабосильных командах» при помощи гимнастики, закаливания, игр, трудотерапии [11]. Известные русские психиатры В.М. Бехтерев, В.П. Сербский, С.С. Корсаков и др. относили лечение трудом к основам психотерапевтического лечения. В 1877 г. в Санкт-Петербурге возник первый в России центр восстановительного лечения раненых, в котором широко использовали трудотерапию [11]. Во время Великой Отечественной войны трудотерапию применяли в эвакогоспиталях для ускорения восстановления утраченных после ранений функций [12]. Большой вклад в развитие этого метода в отечественной ревматологии был внесен сотрудниками Института ревматологии, тогда находившегося в ведении АМН СССР, В.П. Павловым и Т.М. Павленко, которые разработали комплекс медицинской реабилитации и трудотерапии для больных ревматоидным артритом (РА) с поражением кисти [13].

В настоящее время в отечественной литературе по реабилитации все чаще можно встретить термин «эрготерапия», который постепенно вытесняет давно используемый – «трудотерапия». Слово «эрготерапия» происходит от лат. ergon – труд, занятие и греч. therapia – лечение. Таким образом, эрготерапия – это исцеление через деятельность. В наши дни эрготерапию можно рассматривать как новый этап развития трудотерапии, который основан на комплексном подходе к пациенту с использованием знаний по психологии, педагогике, социологии, биомеханике и физической терапии [14].

В эрготерапии под «занятостью» (occupation) понимают различные виды деятельности, которые встречаются в жизни каждого человека и придают ей смысл. Выделяют активность в повседневной жизни, активность в работе и продуктивной деятельности, активность в игре, отдыхе и увлечениях [15].

Активность в повседневной жизни включает:
- мероприятия по личной гигиене (уход за волосами, умывание, использование туалета);
- одевание;
- прием пищи;
- соблюдение правил, необходимых для поддержания и сохранения здоровья;
- социализацию;
- функциональную коммуникацию и подвижность;
- возможность быть мобильным в обществе;
- удовлетворение сексуальных потребностей.

Активность в работе и продуктивной деятельности:
- выполнение домашних обязанностей (уход за одеждой, уборка квартиры, приготовление еды, поддержание чистоты и безопасное проживание в квартире);
- заботу о других людях;
- возможность обучаться чему-либо новому;
- исследовательские виды деятельности (выбор специальности, поиск работы, выполнение работы, планирование ухода на пенсию, добровольное участие в чем-либо).

Активность в игре, отдыхе и увлечениях:
- возможность выбора игры, отдыха, увлечений;
- возможность выполнять необходимые действия во время отдыха и игры.

Таким образом, эрготерапия нужна в тех случаях, когда пациент испытывает проблемы с самообслуживанием, работой и отдыхом, если же окружающая среда полностью приспособлена под его потребности, то он не будет нуждаться во вмешательстве эрготерапевта даже тогда, когда у него сохраняются нарушения функции. Программа эрготерапии обычно проводится в естественном для человека окружении – дома, на работе и т. д., так как выполнение любой задачи зависит от мотивации пациента и среды, в которой это происходит. Эрготерапевт может адаптировать предметы, которыми пользуется пациент (столовые приборы, одежду, компьютер и т. д.), обстановку (установить поручни, подобрать мебель, изменить расположение предметов в комнате, убрать пороги, расширить проемы дверей и т. д.) или подобрать необходимое специальное оборудование (инвалидная коляска, ходунки, приспособления для захвата предметов и застегивания пуговиц и др.) [16].

В 1999 г. на базе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова при поддержке Шведской ассоциации эрготерапевтов было организовано обучение российских врачей эрготерапии. В феврале 2002 г. была создана Русская ассоциация эрготерапевтов (РАЭТ), являющаяся членом WFOT и единственным представителем от России в этой области [17]. Однако, несмотря на эти факты, в нашей стране эрготерапия применяется не так широко, как могла бы, и опытных, высококвалифицированных специалистов явно недостаточно. Тем не менее внедрение эрготерапии в реабилитационные программы для людей с ограниченными возможностями, в том числе страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ), может способствовать улучшению их КЖ и социальной адаптации. В первую очередь потому, что, в отличие от большинства других методов реабилитации, направленных

в большей степени на восстановление функциональных способностей, эрготерапия помогает больным приспособиться к повседневной жизни с достижением максимальной самостоятельности и независимости.

Эрготерапия в ревматологии. Эрготерапия является важным компонентом комплексной терапии при всех РЗ, и часто ее проведение имеет большое значение для успеха реабилитации. Несмотря на это ряд исследований указывают на дефицит и отсутствие четкой системы использования данного метода в повседневной клинической практике у пациентов с различными РЗ [18]. К одному из факторов, препятствующих проведению реабилитационных мероприятий, в том числе и эрготерапии, можно отнести особенности течения РЗ: постоянное прогрессирование с тенденцией к полиартикулярному и полиорганному поражению, наличие выраженной боли и скованности, а также нестабильность степени функциональных нарушений, которая особенно усложняет данное лечение. Ревматологическим больным, нередко за короткий период времени, приходится переходить с одного функционального уровня на другой, часто на более низкий, и начинать новую жизнь, приспосабливаясь к изменившимся функциональным возможностям. В связи с этим задачи любых реабилитационных мероприятий также должны достаточно быстро меняться, для того чтобы избежать не только развития нежелательных отклонений, но и разочарования пациента в этом лечении. Другим немаловажным фактором является отсутствие доступной информации о данном методе реабилитации. В нашей стране нехватка профессиональных кадров также существенно ограничивает использование эрготерапии в реабилитации ревматологических больных.

На основании обобщенных данных литературы можно выделить следующие **общие принципы эрготерапии** для больных с нарушениями функции опорно-двигательного аппарата [1, 19]. Эрготерапия:

1. Не имеет противопоказаний. Для лечения трудом практически отсутствуют возрастные ограничения. Она показана при всех РЗ.

2. Должна осуществляться в комплексе с другими методами лечения, как фармакологическими, так и нефармакологическими.

3. Должна включаться в лечебный процесс как можно раньше, что обеспечит возможность более благоприятного течения и исхода заболевания.

4. Должна проводиться постоянно на всем протяжении заболевания, так как любой, даже незначительный по временным характеристикам, перерыв может привести к ухудшению функциональных возможностей больного.

5. Должна быть физиологически обоснованной и психологически комфортной. Это означает, что дозировка нагрузки должна определяться общим состоянием больного, в том числе психологическим, степенью активности заболевания и функциональных нарушений, предполагаемым периодом восстановительного лечения.

6. Должна носить индивидуальный характер, который определяется особенностями физического и психоэмоционального развития, клинической картины болезни, а также условиями труда и быта больного. Необходимо информировать пациента о целях и методах лечения, совместно с ним устанавливать цель (восстановление утраченных функций, трудоспособности и т. д.) проводимых мероприятий.

7. На протяжении всего времени восстановительного лечения необходим медицинский контроль за проведением эрготерапии, который позволит вовремя предотвратить возможность развития порочного (ненужного) двигательного стереотипа, дозировать нагрузки в зависимости от состояния пациента.

В отечественной системе реабилитации различают **три основные формы** терапии трудом [1, 11]:

а) общеукрепляющую (тонизирующую), направленную на повышение жизненного тонуса больного. Создает психологические предпосылки, необходимые для восстановления трудоспособности;

б) восстановительную (функциональную), основанную на профилактике двигательных расстройств или восстановлении временно сниженных функций двигательного аппарата путем развития утраченной функции либо запуском компенсаторных механизмов. Для этого используются облегченные трудовые нагрузки, обеспечивающие максимальную амплитуду движения (сматывание ниток, изготовление игрушек и т. п.), восстанавливающие мышечную силу (работа рашпилем, пилой и т. д.) и разрабатывающие координацию (машинопись, плетение, вязание);

в) профессиональную (производственную), которая способствует восстановлению нарушенных в результате заболевания производственных навыков. При этом виде трудотерапии оцениваются профессиональные возможности больного, при утраченной профессиональной трудоспособности или частичном стойком ее снижении больного подготавливают к обучению новой профессии.

В ревматологии реабилитация в первую очередь направлена на профилактику функциональных нарушений, сохранение способности к самообслуживанию, поддержание работоспособности [20]. Безусловно, одним из достижений советской ревматологии можно считать разработку трехэтапного восстановительного лечения, включающего стационарный, амбулаторный и санаторно-курортный этапы, организация которых была построена на принципах последовательности и преемственности реабилитационных мероприятий. При этом трудотерапия (эрготерапия) являлась неотъемлемой частью каждого из этих этапов [1]. К сожалению, в течение последних десятилетий во многих регионах России единая система реабилитационных мероприятий не развивалась, и в настоящее время ее необходимо практически восстанавливать с нуля [21]. В то же время в этот период в ревматологии появляются новые лекарственные препараты и методы диагностики, которые способствовали улучшению выявления РЗ на ранних стадиях. В связи с этим в настоящее время появляется реальная возможность профилактики нарушений функции суставов у больных РЗ. Поэтому усовершенствование старых и разработка новых подходов к медицинской реабилитации в ревматологии являются актуальной задачей.

Сегодня наибольший опыт использования эрготерапии накоплен при РА, в связи с этим в литературе главным образом встречаются работы, изучавшие ее эффективность при этом заболевании и в меньшей степени при других РЗ. В то же время данные по оценке эрготерапии в клинических исследованиях, отвечающих высокому уровню доказательности, малочисленны [22]. Тем не менее в ряде работ, а также международных/национальных руководствах по ведению больных РА

было отмечено, что эрготерапия является эффективным методом, направленным на поддержание функции, особенно суставов кистей [23–27]. При этом проводить обучение рекомендуется на ранних стадиях заболевания, так как использование эрготерапии в реабилитации таких пациентов в долгосрочной перспективе увеличивает вероятность сохранения ими независимости в повседневной жизни за счет увеличения мышечной силы, уменьшения боли, повышения толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, регулярные упражнения оказывают влияние на эмоциональную сферу жизнедеятельности за счет психологической адаптации к жизни с артритом. Интересными представляются результаты исследования по оценке эффективности эрготерапии у пациентов с РА, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) [28]. Несмотря на то что в ходе работы не было получено достоверных различий между пациентами основной (эрготерапия) и контрольной групп при оценке HAQ, SF-36, DAS28 и ряда других параметров, через 12 нед от начала исследования было отмечено значительное увеличение числа пациентов, соблюдающих большинство правил повседневной жизнедеятельности (Activities of daily living – ADLs), в группе, занимавшейся эрготерапией, по сравнению с контрольной. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что эрготерапия в сочетании с лекарственной терапией может рассматриваться как дополнительный метод воздействия на течение РА. Схожие результаты были получены в исследовании, проведенном в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, в котором изучалась эффективность 6-месячной комплексной программы реабилитации больных ранним РА [29].

Согласно рекомендациям ASAS – Международной группы по изучению спондилоартритов, оптимальной стратегией лечения анкилозирующего спондилита (АС) является сочетание фармакологических и нефармакологических методов. При этом основными нефармакологическими методами считаются образовательные программы и лечебная физкультура. В частности, эрготерапия рассматривается как один из основных пунктов образовательных программ [30]. Так же, как и при РА, результаты ряда исследований показывают позитивное влияние эрготерапии на функцию, боль, психологическое состояние пациентов с АС, особенно тех, кто получает ингибиторы ФНОα [31].

Развитие контрактур, деформаций суставов кистей, склеродермическое поражение кожи лица, трудности соблюдения гигиены полости рта относятся к числу факторов, оказывающих негативное влияние на КЖ больных системной склеродермией (ССД). В середине 90-х годов прошлого века N. Alpiner и соавт. [32] и R. Casale и соавт. [33] подчеркнули важность разработки схем реабилитации для больных ССД, рекомендовав физические упражнения, тепловые процедуры, массаж и шинирование в качестве дополнительных мер лечения нарушений опорно-двигательного аппарата у этой категории больных. С тех пор произошло заметное увеличение числа исследований, в которых оценивали эффективность различных методов реабилитации при ССД. Однако выводы, полученные в ходе выполнения этих работ, следует интерпретировать с осторожностью из-за малых размеров выборок, а также отсутствия хорошо спланированных рандомизированных исследований [34]. В связи с этим в настоящее время уделяется большое внимание разработке, апробации и внедрению доступных методов реабилитации больных ССД, которые будут способствовать улучшению КЖ данной категории пациентов [35, 36]. Необходимость таких исследований подтверждается рядом работ, в которых было показано, что больные ССД испытывают трудности при работе с компьютером, уходе за детьми и ведении домашних дел [37, 38]. На основании полученных результатов авторы этих публикаций пришли к выводу, что пациенты с ССД нуждаются в адаптации к повседневной деятельности и отдыху, но для разработки оптимальных стратегий, учитывающих специфику этого заболевания, необходимы высококачественные исследования.

Из-за развития плотного отека на лице у больных ССД часто развивается микростомия, которая наряду с другими симптомами, такими как сухость во рту, может приводить к трудностям в уходе за ротовой полостью и приеме пищи [39]. Результаты проведенных исследований показывают, что образовательные программы по уходу за полостью рта могут оказать позитивное влияние на состояние зубов и слизистой оболочки ротовой полости у больных ССД, а также обеспечить улучшение способности приема пищи [40–42].

Существуют ограниченные данные о клинической и экономической эффективности эрготерапии при остеоартрозе (ОА), несмотря на важную роль, которую играет данный вид реабилитации в лечении больных ОА, особенно с поражением суставов кистей [43–45]. Имеющиеся рекомендации по ведению больных ОА имеют низкий уровень доказательности в отношении использования данного метода, основанные на мнении экспертов [46]. Целесообразность применения и практическая значимость эрготерапии в комплексном лечении ОА широко обсуждаются [43].

Перспективные направления развития. Трудотерапия, как и другие направления медицины, постоянно использует новые технологии, направленные на улучшение качества и эффективности медицинских услуг, а также увеличение их доступности. Один из новых способов, в которых трудотерапия на практике может содействовать распространению реабилитационных программ среди пациентов, – это телемедицина.

Телемедицина является относительно новым направлением медицинской практики, которое делает возможным оказание медицинской помощи на расстоянии и основано на передаче специализированной медицинской информации с помощью современных информационно-телекоммуникационных технологий. Эта модель предоставления услуг имеет огромнейший потенциал для улучшения доступа к качественной медицинской помощи в области профилактики и лечения хронических заболеваний, в том числе и реабилитации [47, 48].

Использование телемедицины в качестве модели предоставления услуг по трудотерапии может охватывать следующие направления: развитие навыков и умений; применение вспомогательных технологий и адаптивных методов; адаптация на работе, дома, в окружающей среде; пропаганда укрепления здоровья.

В условиях нехватки профессиональных кадров потенциальные выгоды от применения телемедицины очевидны и включают в себя повышение доступности к высококачественным реабилитационным услугам для пациентов, которые проживают в отдаленных и недоста-

точно обслуживаемых районах; предотвращение ненужных задержек в получении помощи; охват большего количества пациентов, нуждающихся в данной помощи; улучшение КЖ больных. Помимо этого с помощью телемедицины можно повышать уровень профессиональной подготовки лиц, занимающихся реабилитацией ревматологических больных.

В настоящее время телереабилитация широко применяется в США и ряде стран Европы. В большинстве исследований, изучавших эффективность телереабилитационных программ, были подтверждены успешность и целесообразность применения их в различных клинических областях медицины [49–52]. Однако необходимо отметить, что к настоящему времени проведено немного работ по использованию телереабилитации в ревматологии [53]. Несмотря на положительную оценку рассматриваемого метода, результаты исследований не позволяют сделать окончательные выводы о его клинической и экономической пользе по сравнению с давно существующими формами предоставления реабилитационных услуг. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение эффективности телереабилитации при различных РЗ с оценкой краткосрочных и долгосрочных перспектив.

В заключение необходимо отметить, что трудотерапия (эрготерапия) является одним из широко используемых и, по-видимому, эффективных, но недостаточно изученных в ревматологии методов реабилитации. Поэтому проведение исследований, направленных на оценку эффективности данного метода при разных РЗ, является актуальной задачей.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов ВМ, редактор. Медицинская реабилитация. Руководство. В 3-х т. Том 1. Москва: БИНОМ. 2007. 676 с. [Bogolyubov VM, editor. Meditsinskaya reabilitatsiya. Rukovodstvo. V 3-kh t. Tom 1. Moscow: BINOM. 2007. 676 p.]
2. Дорничев ВМ, Постоловский ВГ, Постоловская ЛН. Реабилитация в здравоохранении. Обоснование и структурная концепция. Мир медицины. 2001;(11–12);15–9. [Dornichev VM, Postolovskii VG, Postolovskaya LN. Reabilitatsiya v zdravookhranenii. Obosnovanie i strukturnaya kontseptsiya. Mir meditsiny. 2001;(11–12);15–9.]
3. Иванова ГЕ, Крулов ВВ, Цыкуновой МБ, Поляев БА. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. Москва: Московские учебники и картолитография; 2010. 640 с. [Ivanova GE, Krulov VV, Tsykunovoi MB, Polyaev BA . Reabilitatsiya bol'nykh s travmaticheskoi bolezn'yu spinnogo mozga. Moscow: Moskovskie uchebniki i kartolitografiya; 2010. 640 p.]
4. Quiroga V. Occupational therapy: the first 30 years: 1900 to 1930. Bethesda, Maryland: The American Occupational Therapy Association, Inc; 1995.
5. Peloquin S. Moral treatment: contexts considered. Am J Occup Ther. 1989;43(8):537–44. DOI: http://dx.DOI.org/10.5014/ajot.43.8.537.
6. Levine RE. The influence of the arts-and-crafts movement on the professional status of occupational therapy. Am J Occup Ther. 1987;41(4):248–54. DOI: http://dx.DOI.org/10.5014/ajot.41.4.248.
7. Reed K. 1986 Eleanor Clarke Slagle Lecture. Tools of practice: heritage or baggage? Am J Occup Ther. 1986;40(9):597–605. DOI: http://dx.DOI.org/10.5014/ajot.40.6.437b.
8. Август Ролье. Большая медицинская энциклопедия. Доступ по ссылке: http://bigmeden.ru/ [Avgust Rol'e. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Available from: http://bigmeden.ru/.]
9. AOTA: A Historical Perspective. Available from: http://www.aota.org/
10. World Federation of Occupational Therapists. Available from: http://www.wfot.org/
11. Дубровский ВИ. Лечебная физическая культура (кинезотерапия): Учебник для студентов высших учебных заведений. 2-е изд., стер. Москва: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС; 2001. 608 с. [Dubrovskii VI. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura (kinezoterapiya): Uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenii. 2-e izd., ster. Moscow: Gumanitarnyi izdatel'skii tsentr VLADOS; 2001. 608 p.]
12. Выродов ИК, Дюкарева АМ, Мешалкин ГЛ. Организация лечения раненых и больных в эвакогоспиталях Южного Урала. Военно-медицинский журнал. 1985;(7):25–8. [Vyrodov IK, Dyukareva AM, Meshalkin GL. Organizatsiya lecheniya ranenykh i bol'nykh v evakogospitalyakh Yuzhnogo Urala. Voenno-meditsinskii zhurnal. 1985;(7):25–8.]
13. Комплексная медицинская реабилитация больных ревматоидным артритом при поражении кисти с применением ЛФК, трудотерапии и ортопедо-хирургических мероприятий. Методические рекомендации. Москва; 1983. 88 с. [Kompleksnaya meditsinskaya reabilitatsiya bol'nykh revmatoidnym artritom pri porazhenii kisti s primeneniem LFK, trudoterapii i ortopedo-khirurgicheskikh meropriyatii. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 1983. 88 p.]
14. Эрготерапия. Что это такое и когда помогает эрготерапия? Комсомольская правда. 2012 Ноябрь 23. [Ergoterapiya. Chto eto takoe i kogda pomogaet ergoterapiya? Komsomol'skaya pravda. 2012 November 23.]
15. Мальцев СБ. Развитие эрготерапии в России. Доступ по ссылке: http://rehab4.blog.ru/ [Mal'tsev SB. Razvitie ergoterapii v Rossii. Available from: http://rehab4.blog.ru/]
16. Клочкова ЕВ, Мальцев СБ. Физическая терапия и эрготерапия как новые специальности для Республики Таджикистан. Методическое пособие. Душанбе; 2010. 46 с. [Klochkova EV, Mal'tsev SB. Fizicheskaya terapiya i ergoterapiya kak novye spetsial'nosti dlya Respubliki Tadzhikistan. Metodicheskoe posobie. Dushanbe; 2010. 46 p.]
17. Русская ассоциация эрготерапевтов. Доступ по ссылке: www.raet.spb.ru [Russkaya assotsiatsiya ergoterapevtov. Available from: www.raet.spb.ru]
18. Thieme H, Löffler K, Borgetto B. Deficits of routine occupational therapy services in rheumatic diseases: results of the RheumaDat study. Z Rheumatol. 2010;69(5):435–42. DOI: 10.1007/s00393-009-0594-4.
19. Hammond A. Rehabilitation in musculoskeletal diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Jun;22(3):435–49. DOI: 10.1016/j.berh.2008.02.003.
20. Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in rheumatology. Arthritis Rheum. 2010 Oct;51(10):1239–45. DOI: 10.1007/s00108-010-2626-1.
21. Всероссийское совещание «Медицинская реабилитация как средство снижения смертности и инвалидизации населения», 25–26 марта 2013 г. Чебоксары; 2013.

[Vserossiiskoe soveshchanie «Meditsinskaya reabilitatsiya kak sredstvo snizheniya smertnosti i invalidizatsii naseleniya», 25–26 marta 2013 g. Cheboksary; 2013.]
22. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. Joint Bone Spine. 2009;76(6): 691–8. DOI: http://dx.DOI.org/10.1016/j.jbspin.2009.01.017.
23. Macedo AM, Oakley SP, Panayi GS, Kirkham BW. Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. Arthritis Rheum. 2009;61(11):1522–30. DOI: 10.1002/art.24563.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123). [cited February 2011]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk/
25. 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. DOI: 10.1136/ard.2005.044354.
26. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first 2 years). Rheumatology (Oxford). 2006;45(9):1167–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kel215a. Epub 2009 Jan 27.
27. Rapoliene J, Krisciunas A. The effectiveness of occupational therapy in restoring the functional state of hands in rheumatoid arthritis patients. Medicina (Kaunas). 2006;42(10):823–8.
28. Pasqui F, Mastrodonato L, Ceccarelli F, et al. Occupational therapy in rheumatoid arthritis: short term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. Reumatismo. 2006;58(3):191–8.
29. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ и др. Комплексная программа реабилитации больных ранним ревматоидным артритом, включающая локальную воздушную криотерапию, лечебную гимнастику, эрготерапию, ортезирование и образовательный проект. Вестник восстановительной медицины. 2012;(6):47–54. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV, et al. Kompleksnaya programma reabilitatsii bol'nykh rannim revmatoidnym artritom, vklyuchayushchaya lokal'nuyu vozdushnuyu krioterapiyu, lechebnuyu gimnastiku, ergoterapiyu, ortezirovanie i obrazovatel'nyi proekt. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny. 2012;(6):47–54.]
30. Hammond A. What is the role of the occupational therapist? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(4):491–505. DOI: http://dx.DOI.org/10.1016/j.berh.2004.04.001.
31. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, et al. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. Joint Bone Spine. 2008;75(1):29–33. DOI: http://dx.DOI.org/10.1016/j.jbspin.2007.07.006.
32. Alpiner N, Oh TH, Hinderer SR, Brander VA. Rehabilitation in joint and connective tissue disease. 1. Systemic disease. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76(5 Spec No):32–40. DOI: http://dx.DOI.org/10.1016/S0003-9993(95)80597-4.
33. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): an integrated challenge in rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(7):767–73. DOI: http://dx.DOI.org/10.1016/S0003-9993(97)90087-3.
34. Janet L, Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(2):205–12. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328335a7d2.
35. Thombs BD, Jewett LR, Assassi S, et al. New directions for patient-centred care in scleroderma: the Scleroderma Patient-centred Intervention Network (SPIN). Clin Exp Rheumatol. 2012;30(Suppl 71):S23–9.
36. Bassel M, Hudson M, Baron M, et al. Physical and occupational therapy referral and use among systemic sclerosis patients with impaired hand function: results from a Canadian national survey. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4):574–7.
37. Baker NA, Aufman EL, Poole JL. Computer use problems and accommodation strategies at work and home for people with systemic sclerosis: a needs assessment. Am J Occup Ther. 2012;66(3):368–75. DOI: 10.5014/ajot.2012.003467.
38. Poole JL, Willer K, Mendelson C. Occupation of motherhood: challenges for mothers with scleroderma. Am J Occup Ther. 2009;63(2):214–9. DOI: 10.5014/ajot.63.2.214.
39. Nagy G, Kovacs J, Zeher M, Czirjak L. Analysis of the oral manifistations of systemic sclerosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994;77(2):141–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(94)90276-3.
40. Naylor WP, Douglass CW, Mix E. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral Surg. 1984;57(5):508–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(84)90309-8.
41. Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effect of nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. Clin Oral Invest. 2003;7(3):175–8. DOI: http://dx.DOI.org/10.1007/s00784-003-0243-2.
42. Poole JL., Conte C, Brewer C, et al. Oral hygien in scleroderma: the effectiveness of multi-disciplinary intervention program. Disabil Rehabil. 2010;32(5):379–84. DOI: 10.3109/09638280903171527.
43. Kjeken I. Occupational therapy – based and evidence-supported recommendations for assessment and exersice in hand osteoarthritis. Scand J Occup Ther. 2011;18(4):265–81. DOI: 10.3109/11038128.2010.514942.
44. Arbesman M, Mosley LJ. Systematic review of occupation- and activity-based health management and maintenance interventions for community-dwelling older adults. Am J Occup Ther. 2012;66(3):277–83. DOI: 10.5014/ajot.2012.003327.
45. Dziedzic KS., Hill S, Nicholls E, et al. Self management, joint protection and exercises in hand osteoarthritis: a randomised controlled trial with cost effectiveness analyses. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12:156–71. DOI: 10.1186/1471-2474-12-156.
46. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66(3):377–88. DOI: 10.1136/ard.2006.062091.
47. Brennan DM., Mawson S, Brownsell S. Telerehabilitation: enabling the remote delivery of healthcare, rehabilitation, and self management. Stud Health Technol Inform. 2009;145:231–48. DOI: 10.3233/978-1-60750-018-6-231.
48. Bendixen RM, Horn K, Levy Ch. Using telerehabilitation to support elders with chronic illness in their homes. Topics in Geriatric Rehabilitation. 2007;23(1):47–51. DOI: http://dx.DOI .org/10.1097/00013614-200701000-00007.
49. American Telemedicine Association (ATA). Available from: http://www.atmeda.org/
50. Scheideman-Miller C, Clark PG, Moorad Al, et al. Efficacy and Sustainability of a telerehabilitation program. 2008. Available from: http://portal.acm.org/
51. Kairy D, Lehoux P, Vincent K, Visintin M. A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. Disabil Rehabil. 2009;31(6):427–47. DOI: 10.1080/09638280802062553.
52. Cason J. Telehealth opportunities in occupational therapy through the affordable care act. Am J Occup Ther. 2012;66(2):131–6. DOI: 10.5014/ajot.2012.662001
53. Hailey D, Roine R, Ohinmaa A, Dennett L. Evidence on the effectiveness of telerehabilitations. Available from: http://www.finohta.stakes.fi/

Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом

Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

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

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

Поступила 31.11.12

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Одним из системных проявлений РА является кожный ревматоидный васкулит (РВ). К факторам, предрасполагающим к развитию РВ при РА, относятся мужской пол, высокие титры ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильных цитоплазматических антител и наличие других внесуставных проявлений.

Развитие РВ может быть связано с отложением иммунных комплексов в стенках сосудов. Активность РВ коррелирует с высоким уровнем РФ, АЦЦП, антиядерных антител.

Классическими признаками РВ являются периферическая гангрена, множественный мононеврит, а также склерит, перикардит и поражение легких. Однако чаще встречается поражение кожи: инфаркты околоногтевого ложа (дигитальный артериит), капилляриты, сетчатое ливедо и хронические язвы голени.

Развитие РВ ухудшает прогноз заболевания. До того как в клиническую практику были внедрены принципы раннего назначения и использования базисных противовоспалительных препаратов, 5-летняя выживаемость больных РВ составляла 28–40%.

РВ не является самостоятельным заболеванием и в подавляющем большинстве случаев сам по себе угрозы для больного не представляет и лечения не требует. Специальное лечение по поводу кожного васкулита требуется только при наличии трофических язв.

В статье рассмотрены вопросы патогенеза, тактики лечения РВ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ревматоидный васкулит; лечение трофических язв.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):91–98.

CUTANEOUS VASCULITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.V. Bestaev, D.E. Karateev

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammatory and destructive joint damage and extra-articular manifestations involving various organs and systems in the pathological process. One of systemic manifestations of RA is cutaneous rheumatoid vasculitis (RV). Factors predisposing to the development of RV in RA patients include male gender, high titers of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and presence of other extra-articular manifestations.

RV may develop due to immune complex deposition on the vascular walls. RV activity correlates with high level of RF, anti-CCP and anti-nuclear antibodies.

The typical signs of RV include peripheral gangrene, mononeuritis multiplex, as well as scleritis, pericarditis and lung damage. However, skin lesions, such as periungual infarction (digital arteritis), capillaritis, livedo reticularis, and chronic leg ulcers, are more common signs.

Development of RV worsens the prognosis of the disease. The 5-year survival rate of RV patients was 28–40% until the principle of early administration of basic anti-inflammatory drugs was implemented.

RV is not an independent disease; in most cases, RV alone does not impose a threat to a patient and requires no treatment. Special treatment of cutaneous vasculitis is required in case of venous ulcers only.

The article discusses the pathogenesis issues and strategies of RV treatment in RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; rheumatoid vasculitis; treatment of trophic ulcers.

For references: Bestaev DV, Karateev DE. Cutaneous vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):91–98.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-91-98

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Заболевание поражает лиц преимущественно трудоспособного возраста, и, несмотря на последние достижения в терапии, РА имеет тенденцию к прогрессированию, приводящему к снижению качества жизни и частой инвалидизации пациентов [1, 2]. Ежегодная частота возникновения новых случаев РА составляет около 0,02% [3]. С 2000 по 2010 г. отмечен рост заболеваемости РА на 4,5% [4].

Одним из системных проявлений РА является кожный ревматоидный васкулит (РВ; язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит).

К факторам, предрасполагающим к развитию РВ при РА, относятся мужской пол, высокие титры ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и наличие других внесуставных проявлений [5–9].

В исследованиях S. Turesson и соавт. [10] отмечалась ассоциация РВ с носительством HLA-C3 и курением. Другие ученые связывают его возникновение с HLA-DRB1 генотипами *0401/*0401, *0401/*0404 и *0101/*0401 [11].

Развитие РВ может быть связано с отложением иммунных комплексов в стенках сосудов. Эта точка зрения базируется, в частности, на обнаружении у большинства подобных больных высоких титров РФ классов IgM и IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иногда криоглобулинов, содержащих РФ и антитела к компонентам клеточного ядра. Уровень отдельных фракций и общей активности комплемента нередко снижен, а содержание продуктов его деградации – повышено. Иммунофлюоресцентные исследования прямо указывают на отложения IgM, IgG и компонентов комплемента в пораженных сосудистых стенках [12, 13]. РВ нередко сопровождается снижением содержания С4-компонента комплемента при нормальной концентрации С3 [14, 15]. В период ремиссии заболевания концентрация С4 не отличается от нормы. Полагают, что мониторирование уровня С4 может быть использовано для оценки эффективности терапии [16].

Активность РВ коррелирует с высоким уровнем РФ, АЦЦП, антиядерных антител [17].

В развитии васкулита при РА могут участвовать молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1), Е-селектин и фактор некроза опухоли α (ФНОα) [18, 19].

Возникновение системных васкулитов может быть опосредовано несколькими иммунными, а возможно, и неиммунными, патологическими механизмами. Большое значение отводится активации клеточного иммунитета, характеризующейся в некоторых случаях преобладанием Thl-типа иммунного ответа, с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, инфильтрацией Т-лимфоцитами и макрофагами стенки сосуда, образованием гранулем. При этом одним из этапов иммунного воспалительного процесса является продукция активированными макрофагами и нейтрофилами протеолитических ферментов и активных форм кислорода. Полагают, что с этими процессами тесно связан феномен образования новых микрососудов (ангиогенез), который способствует формированию воспалительного клеточного инфильтрата в поврежденных участках сосудистой стенки. Не менее важным звеном патогенеза васкулитов является активация гуморального иммунитета с выработкой аутоантител и образованием иммунных комплексов, включая криоглобулины. Важное значение в развитии системных васкулитов имеют активация сосудистого эндотелия, увеличение экспрессии на его поверхности молекул адгезии, нарушение нормальных механизмов апоптоза эндотелиальных клеток и взаимодействия между ними и лейкоцитами. Полагают, что все эти факторы могут вызывать увеличение связывающей активности эндотелия, потерю им поверхностных компонентов с антикоагулянтной активностью и высвобождение прокоагулянтных субстанций.

Наряду с этим в повреждении сосудистой стенки при васкулитах принимают участие и тромбоциты. В опосредованном активированными тромбоцитами повреждении сосудов задействованы разнообразные механизмы; некоторые из них связаны с участием этих клеток в синтезе различных воспалительных медиаторов, обладающих вазоактивными, хемотаксическими, тромбогенными и протеолитическими свойствами, вызывающих активацию комплемента и усиливающих опосредованное нейтрофилами тканевое повреждение [12].

В 1951 г. Sokoloff впервые при исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута у больных РА обнаружил воспалительные изменения в стенках мелких артерий. В настоящее время установлено, что в патологический процесс могут одновременно вовлекаться сосуды различного калибра и локализации.

Многие авторы высоко ценят изучение кожного биоптата для диагностики васкулита при РА. А. Филипович и соавт. (1992) выявили связь клинических проявлений васкулита при РА с наличием морфологических признаков поражения мелких сосудов в биоптате кожи.

Выделяют три основных клинико-гистологических типа РВ:

1. Дигитальный артериит с пролиферацией интимы сосудов и формированием тромбов. У больных с этим типом васкулита наблюдается поражение ногтевых фаланг.

2. Воспаление венул, мелких артерий, артериол и капилляров кожи с фибриноидным некрозом и инфильтрацией их стенки мононуклеарными клетками, лейкоцитоклазией и экстравазацией эритроцитов. Для него характерны кожные язвы и пальпируемая пурпура.

3. Некротизирующий артериит с вовлечением артерий мелкого и среднего калибра, приводящий к поражению висцеральных органов и периферических нервов, часто неотличимый от классического узелкового полиартериита.

Ливедо-ангиит (а, б)

Классическими признаками РВ являются периферическая гангрена, множественный мононеврит [20, 21], а также склерит, перикардит и поражение легких. Однако более часто встречаются поражения кожи: инфаркты околоногтевого ложа (дигитальный артериит), капилляриты, сетчатое ливедо и хронические язвы голени (см. рисунок).

Для больных РА с **дигитальным артериитом** характерно наличие других внесуставных проявлений РА, включая ревматоидные узлы, полинейропатию, диффузную атрофию мышц, лимфаденопатию, капилляриты.

Высокая клиническая активность процесса при дигитальном артериите коррелирует с увеличением значений лабораторных признаков воспалительных и иммунологических нарушений. Отмечается повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка. Характерно также сочетание высоких титров РФ и ЦИК.

Наличие васкулита у больных дигитальным артериитом подтверждается результатами гистологического исследования биоптатов кожи, взятых вне очага поражения с нижней трети предплечья, в которых обнаружены признаки продуктивного васкулита с лимфогистиоцитарной или лимфомакрофагальной инфильтрацией сосудов, тромбирование сосудов, периваскулярный отек, отложение фибриноида, т. е. реакции, характерные для воспалительного процесса. Внешне инфаркты околоногтевого ложа напоминают след занозы. Как правило, они проходят бесследно или оставляют неглубокий рубец. Развитие облитерирующего эндартериита в более крупных артериях проявляется гангреной пальца и может привести к ампутации фаланг. Язвенные изменения кожи и подлежащих мягких тканей локализуются в основном в нижней трети голени по передней поверхности. Они обычно глубокие, с некрозом тканей, трудно заживают при проведении неспецифической терапии, которая практикуется при трофических язвах, обусловленных венозной недостаточностью. По данным В.А. Насоновой [22], у всех больных с некротизирующим васкулитом были обнаружены продуктивные процессы и свечение иммунных комплексов в стенках сосудов субэпидермальной зоны, причем выявлена корреляция между выраженностью клинических проявлений и интенсивностью свечения комплексов в стенках сосудов в дермоэпидермальном слое. Язвенно-некротические изменения нередко сочетаются с другими кожными сосудистыми нарушениями: синдромом Рейно, ливедо, дигитальным артериитом и геморрагиями. У большинства больных наблюдается выраженная атрофия мышц. Обращает на себя внимание факт наличия множественных ревматоидных узлов у этой категории больных и проявления полинейропатии. В данной когорте пациентов также выявлена корреляция между показателями клинической и лабораторной активности. Помимо увеличения СОЭ, анемии, фибриногенемии, для больных с язвенно-некротическим васкулитом характерно высокое содержание иммуноглобулинов всех классов, ЦИК и общего комплемента, а также высоких титров РФ. Воспалительный процесс сопровождается усилением агрегации форменных элементов крови, повышением вязкости с развитием гиперкоагуляции. Результаты биопсии подтверждают иммунокомплексную природу васкулита по наличию IgG, C3, фибрина в стенке сосудов [23].

Ладонные и подошвенные капилляриты обычно возникают у пациентов с высокой активностью заболевания и сочетаются с лихорадкой, потерей массы тела, лимфаденопатией. У части больных также выявляются перикардит, адгезивный полисерозит, мочевой синдром, полинейропатия, образование множественных ревматоидных узлов. В пользу иммунокомплексной природы васкулита говорит частота обнаружения ЦИК и наличие антинуклеарного фактора (АНФ).

В нижних отделах голени при РА может развиться **геморрагический васкулит**, характеризующийся мелкими высыпаниями, диаметром от нескольких миллиметров до 1–2 см, выступающая над поверхностью кожи («пальпируемая пурпура»), иногда сочетающаяся с папулами и крапивницей. В области высыпаний отмечаются жжение, зуд или боль. В основе этого типа кожных изменений лежит поражение венул, проявляющееся фибриноидным некрозом и воспалительным инфильтратом, состоящим из распадающихся нейтрофилов и мононуклеаров (лейкокластический венулит) [24].

Развитие геморрагий большинство клиницистов связывают с трофическими нарушениями, обусловленными длительностью болезни и/или приемом глюкокортикоидов (ГК). Однако они могут быть одним из проявлений васкулита, так как для этих больных характерно наличие полисиндромной картины заболевания с формированием ревматоидных узлов, полинейропатии и других изменений.

К типичным кожным проявлениям РВ относится сетчатое ливедо, которое иногда может сочетаться с обширными некрозами кожи и длительно не заживающими язвами. Патогистологическая структура кожных изменений зависит от давности заболевания и стадии развитии процесса, но во всех случаях укладывается в картину дермального и/или гиподермального васкулита той или иной степени выраженности. Обычно отмечаются отечность сосудистых стенок, набухание и пролиферация эндотелия, инфильтрация сосудистых стенок и периваскулярных зон лимфоцитами, гистиоцитами, фибробластами, плазмоцитами, нейтрофилами. Стенки сосудов утолщаются, подвергаются фибриноидным изменениям, нередко гиалинизируются. Просвет сосудов может сужаться, облитерироваться и тромбироваться. В случаях умеренного ливедо явления васкулита незначительны и ограничиваются набуханием сосудистого эндотелия, отечностью стенок и небольшой периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Развитие РВ ухудшает прогноз заболевания. До того как в клиническую практику были внедрены принципы раннего назначения и использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), 5-летняя выживаемость больных РВ составляла 28–40%.

РВ не является самостоятельным заболеванием и в подавляющем большинстве случаев сам по себе никакой угрозы для больного не представляет и специального лечения не требует. Это внесуставное проявление РА, его можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор. Специальное лечение по поводу кожного васкулита требуется только при наличии трофических язв. В лечении трофических язв при системных заболеваниях в первую очередь необходима терапия основного заболевания.

В тяжелых случаях назначаются ГК с циклофосфамидом (ЦФ) или азатиоприном в средних терапевтических дозах (по 100–150 мг/сут в течение 2–3 нед).

Эффективным методом лечения является интермиттирующая пульс-терапия ЦФ 10–15 мг/кг и метилпреднизолоном 1000 мг (внутривенно каждые 2 нед в течение 6 нед, с увеличением интервала между введениями до 3 нед в течение 9–12 мес; табл. 1). Кроме того, необходимо отметить положительное влияние метотрексата (МТ) в комбинации с ГК не только на прогрессирование эрозивного артрита, но и на проявления РВ [25, 26]. Начальная доза 10 мг/нед титруется до дозы 20–25 мг/нед, с учетом эффективности и возможных нежелательных реакций в виде обострения кожного васкулита [27, 28], что является редкостью и часто купируется приемом альтернативных БПВП. При склонности к некрозу вследствие микротромбозов полезно использование гепарина (по 5000 ЕД 3 раза в день под кожу живота в течение 2–3 нед с последующей постепенной отменой), фраксипарин (1–2 раза в сутки) [12].

Местная терапия заключается в обработке трофической язвы. Она позволяет купировать воспалительный процесс, очищать язвы от гнойно-некротических тканей, стимулировать процессы регенерации [29, 30].

Необходимость обработки диктуется целым рядом причин:

1) наличие некротических тканей, фибринной пленки является потенциальным субстратом развития инфекционных осложнений;

2) клеточные линии, находящиеся в крае хронической раны, претерпевают фенотипическую трансформацию, ведущую к нарушению процессов регенерации.

Применение любых перевязочных материалов – и самых простых, и ультрасовременных – не даст положительных результатов без предварительной подготовки раны. Проведение обработки возможно несколькими путями: хирургическая обработка, аутолитическая и химическая очистка раны, механическая некрэктомия.

Дебридмент (удаление некротических тканей и экссудата) занимает одно из ключевых мест в реализации препарирования раневого ложа. Для этого широко используют разнообразные протеолитические ферменты. Одним из первых начали применять растительный фермент папаин, затем препараты, созданные из продуктов жизнедеятельности стрептококка (рибонуклеаза, гиалуронидаза, нуклеотидаза и нуклеозидаза, ультрализин).

В 70–80-е годы прошлого века в нашей стране были весьма популярны выкристаллизованные трипсин и химотрипсин. Несмотря на оптимистические прогнозы, кристаллическая форма протеолитических ферментов не нашла широкого клинического применения – они активны лишь во влажной среде при фиксированном значении pH=6 [31], расщепляют только компоненты раневого экссудата, не оказывая никакого действия на коллаген, а также повреждают компоненты регенерирующего соединительнотканного матрикса [30]. Коллагеназа – водорастворимый фермент, избирательно расщепляет лишенный мукополисахаридного футляра «мертвый» коллаген на границе живых и девитализированных тканей, которые быстро и атравматично отделяются от раневого ложа. Коллагеназа не только не повреждает компоненты соединительнотканного матрикса, но и увеличивает пролиферацию кератиноцитов почти в 10 раз [30]. Коллагеназа входит в состав мази «Ируксол», широко применяемой для лечения трофических язв. Хорошо зарекомендовала себя в клинической практике отечественная мазь «Стрептолавен», содержащая антисептик мирамистин и коллагенолитический фермент ультрализин.

В настоящее время выделяют три фазы течения раневого процесса:

- ***Фаза воспаления*** включает сосудистые реакции (вазоконстрикцию, меняющуюся вазодилатацией), экссудацию с выходом плазменных белков, миграцию и выход форменных элементов крови в зону повреждения, выпадение фибрина с отграничением зоны повреждения, отек и инфильтрацию окружающих тканей. В последующем фибрин подвергается фибринолизу и происходит очищение раны от некротизированных тканей и микроорганизмов с участием лейкоцитов и их ферментов.
- ***Фаза регенерации и пролиферации*** характеризуется миграцией фибробластов, образованием ими коллагена и основного вещества, новообразованием сосудов и развитием грануляционной ткани в месте тканевого дефекта. Постепенно происходит уменьшение экссудации и отека, грануляционная ткань заполняет весь дефект.
- ***Фаза реорганизации рубца*** и эпителизации не может быть четко отделена по времени от второй фазы. Эпителизация начинается от краев раны одновременно с образованием грануляционной ткани. Сразу после образования рубца начинается его перестройка: происходит образование эластических волокон и новой фиброзной сети, а содержание воды в рубцовой ткани снижается. Процесс эпителизации регулируется действием эпидермального хейлона, являющегося контактным ингибитором пролиферации. На течение раневого процесса влияют различные общие и местные факторы. Ухудшают течение раневого процесса наличие полирезистентной ассоциативной микрофлоры, высокая степень микробной контаминации, наличие инородных тел, нарушение оттока раневого отделяемого. Замедляют течение раневого процесса ухудшение регионарного артериального и венозного кровообращения, анемия, снижение питания и иммунитета.

Тактика ведения больных в зависимости от фазы раневого процесса представлена в табл. 2.

В первой фазе раневого процесса целесообразно применение не только антисептиков и протеолитических ферментов, но и сорбентов; рекомендуется отечественный

Таблица 1 Препараты, применяемые для терапии РВ

Лекарственные средства	Средняя дозировка
Преднизолон	30–200 мг/сут, перорально или внутривенно
МТ	10–25 мг/нед, перорально или внутримышечно
Азатиоприн	50–150 мг/сут перорально
ЦФ	Внутривенно или перорально, дозировка рассчитывается по массе тела
Ингибиторы ФНОα	В зависимости от ГИБП
Ритуксимаб	1000 мг внутривенно, два введения с промежутком 2 нед

Таблица 2 Алгоритм фармакотерапии, местных и дополнительных методов лечения

Фаза раневого процесса			После заживления язвы
первая	вторая	третья	
Антибактериальные препараты и антимикотики по показаниям Антиоксиданты НПВП по показаниям Н2-гистаминоблокаторы по показаниям	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) внутривенно	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) *per os*	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) *per os* до 5 мес
Сорбенты Протеолитические ферменты Раневые покрытия – альгинаты, суперпоглотители, губки, атравматические сорбирующие, атравматические сетчатые с антисептиками	Актовегин гель Гиалуронат цинка Раневые покрытия – губки альгинаты, гидроколлоиды, гидрогели, атравматические сетчатые с антисептиками	Актовегин гель Гиалуронат цинка Раневые покрытия – гидрогели, атравматические сетчатые, биодеградирующие	
Озонотерапия Ультразвуковая кавитация	Озонотерапия	Гипербарическая оксигенация	Профилактические курсы гипербарической оксигенации, Озонотерапия

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

препарат диотевин – дренирующий сорбент с антисептиком (диоксидин) и протеолитическим ферментом (террилитин) для лечения гнойно-некротических ран различной этиологии.

Во вторую и третью фазы раневого процесса с целью ускорения пролиферации и регенерации тканей на фоне антимикробного воздействия целесообразно применение гиалуроната цинка (куриозин) и мази «Эбермин», а также местных форм актовегина (во вторую фазу – в форме геля, в третью – мази).

Существенное влияние на нормальное течение репаративных процессов оказывают местные физико-химические условия. С одной стороны, избыточная влажность служит причиной гибели клеток эпителия. С другой – недостаток влаги приводит к высыханию и замедлению процесса эпителизации. Грубые нарушения газового состава и кислотности среды также неблагоприятно сказываются на функциональной клеточной активности, а в определенных случаях создают условия для активизации патогенной микрофлоры. Доказано, что влажная среда необходима для самоочищения раны, пролиферации и миграции эпителиоцитов. При достаточном количестве жидкости в экстрацеллюлярном матриксе образуется более рыхлая фиброзная ткань с формированием в последующем менее грубого, но более прочного рубца.

Выбор того или иного перевязочного средства требует обязательного учета фазы течения раневого процесса и степени экссудации. Так, повязки, применение которых рационально в фазу воспаления, благодаря структуре своего материала способны инактивировать раневой экссудат, способствуют необратимой элиминации микроорганизмов, токсинов и тканевого детрита, стимулируя при этом процесс отторжения некротизированных тканей. В свою очередь покрытия, используемые при лечении «чистых» заживающих язв, поддерживают необходимую влажность и аэрацию, надежно защищают от механических повреждений и вторичной контаминации, стимулируют репаративные процессы.

В настоящее время в международной практике доминирует концепция заживления трофических язв во влажной среде [32, 33]. Для этого применяют разнообразные раневые покрытия, обеспечивающие:

– аутолитическую очистку язвы и поглощение раневого экссудата;
– влажную среду для миграции клеток, пролиферации, дифференциации и образования новых сосудов;
– термозащиту и температурную стабильность язвенной поверхности;
– защиту от внешней суперинфекции;
– безболезненное и атравматичное удаление повязки;
– гипоаллергенность;
– простоту в использовании, экономичность по стоимости и затратам времени.

Таким требованиям удовлетворяют так называемые интерактивные повязки. Их действие на рану происходит без участия традиционно известных химических и биологических компонентов группы антисептиков и стимуляторов заживления, а реализуется за счет механических и физических свойств самой повязки. Эти повязки обладают комплексным патогенетически направленным действием, способны в течение продолжительного срока создавать и поддерживать в патологическом очаге оптимальную для заживления среду. Они обеспечивают одновременное очищение, поддержание необходимой влажности и нормализацию репаративно-регенераторных процессов в ране.

Раневые покрытия в зависимости от их состава, физико-химических свойств и особенностей клинического применения могут быть разделены следующим образом.

Полупроницаемые пленки (OpSite, Tegaderm, Bioclusiv) состоят из прозрачного тонкого листа полимера (обычно полиуретан), покрытого с одной стороны липким акрилатом.

Гидроколлоиды (DuoDerm, Granuflex, Hydrocoll, Tegasorb) наиболее широко используют для лечения венозных трофических язв. Они состоят из полупроницаемого слоя (полиуретановая губка), покрытого гидрофильным коллоидным гелем (желатин, пектин, карбоксиметилцеллюлоза), распределенным в гидрофобной клеевой массе или поперечно сшитом матриксе. Эти раневые покрытия адсорбируют раневой экссудат и переводят его в желеобразное состояние, надежно закрывая трофическую язву и препятствуя ее загрязнению.

Губки (PemaFoam, Syspur-derm, Alevin, Cavi-Care, CombiDerm, Cutinova) представлены гидрофильной поли-

мерной пеной (полиуретан), покрытой полупроницаемым полиэстром или силиконом. Обеспечивают хороший барьер для воды и раневого экссудата, препятствуют бактериальному загрязнению. Эффективно поглощают избыточный экссудат, поддерживая раневую поверхность во влажном состоянии. Хорошо моделируют физиологические изгибы конечности.

Гидрогели (Hydrosorb, Hydrosorbgel, Opregel, Tegagel, Duoderm, Intrasaite, Гелепран) представлены в виде пластин или аморфной массы. Они состоят из 4–10% гидрофильного полимера (полиакриламид, полиэтилен оксид, агар и др.) и иммобилизованной воды, составляющей 90% от массы повязки. Основными свойствами гидрогелей являются очищение раны путем ее гидратации и стимуляции аутолиза некротизированных тканей.

Альгинаты (Sorbalgon, Kaltostar, Tegaderm) представляют собой биодеградирующие раневые покрытия, производимые из бурых морских водорослей. Их основу составляют кальциевая соль альгинатовой кислоты, а также полимерные цепи маннуроновой и гиалуроновой кислот. При контакте с раневым экссудатом или жидкостью, содержащей ионизированный натрий, нерастворимый альгинат кальция переходит в растворимую, желеобразную форму, которая способна поглотить большое количество экссудата, в 15–20 раз превышающее массу сухого вещества.

Суперпоглотители (TenderWet Active) представляют собой многослойные подушечки, которые в качестве активного вещества содержат гранулированный полиакрилатный суперпоглотитель, имеющий высокую степень сродства к белкам раневого отделяемого. Повязка пропитана раствором Рингера. Электролитный раствор в течение 24 ч непрерывно выделяется в рану, замещаясь на раневое отделяемое. Увлажнение некрозов способствует их размягчению и отторжению. Таким образом происходят раневой диализ, микробная деконтаминация и очищение раны.

Атравматические сетчатые повязки (Atrauman, Branolind N, Grassolind, Inadine, Воскопран, Парапран и т. д.) в своей основе имеют гидрофобный сетчатый полиэфирный или хлопчатобумажный материал, пропитанный различными мазевыми массами (триглицериды жирных кислот, нейтральные жиры, парафин, ланолин, перуанский бальзам и различные антисептики). Такие повязки не прилипают к ране и не препятствуют оттоку избыточного раневого отделяемого за счет высокой атравматичности и защиты от высыхания.

Атравматические сорбирующие повязки (Aquasel, Воскосорб) сорбируют все раневое отделяемое (Aquasel – в 25 раз больше собственного объема), не прилипают к поверхности раны, обеспечивают адекватный влаго- и газообмен раневой поверхности [33].

В последнее время в литературе опубликовано немало данных о кожном васкулите у больных РА, индуцированном ингибиторами ФНОα. В целом ряде работ отмечено, что терапия инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом приводит к развитию различных форм кожного васкулита. Авторы отмечают, что в одних случаях для регрессирования поражения кожи достаточно отмены ингибиторов ФНОα, в других необходимо назначение ГК [34–38]. В то же время существуют работы, демонстрирующие успешное применение ингибиторов ФНОα при рефрактерно текущем РВ [39]. Из семи пациентов, завершивших 6-месячную терапию, у пяти была достигнута полная ремиссия, один же продемонстрировал неполную ремиссию. Несколько других исследований также выявили успешное использование ингибиторов ФНОα в лечении РВ [40–45].

Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективного применения ритуксимаба (РТМ) у трех пациентов с проявлениями РВ [46, 47]. В двух случаях, у женщин в возрасте 65 лет и 61 года, с длительно текущим РА, имелись глубокие язвенные поражения области локтевого сустава и голени. В качестве базисной терапии они получали ГК 10 мг/сут в комбинации с МТ 15 и 10 мг/нед соответственно. Кроме того, у пациенток наблюдалась высокая лабораторная и иммунологическая активность. Учитывая отсутствие эффекта от терапии, а также длительно текущее язвенное поражение кожи, было проведено двукратное введение РТМ 1000 мг с двухнедельным интервалом. В течение 5- и 7-месячного срока соответственно на фоне снижения лабораторной активности РА произошло полное заживление язв.

В третьем случае (мужчина 68 лет с тяжелым течением РА, проявляющимся синовитами суставов кистей, правого коленного сустава, высоким уровнем РФ – 495 МЕ/мл) в анамнезе у больного наблюдалось подтвержденное биопсией неспецифическое поражение печени с зонами фиброза, из-за чего применение МТ или лефлуномида было невозможным. Использование других БПВП (сульфасалазина, плаквенила) и генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепта, анакинры) положительного эффекта не оказало. За 7 мес пациент похудел на 16 кг, кроме того, у него появился симптом «висячей стопы» левой ноги. Биопсия икроножного нерва показала наличие некротического васкулита, при этом АНЦА и криоглобулины в сыворотке крови не были выявлены.

Использование ЦФ в дозе 75 мг/сут и высокой дозы преднизолона привело к появлению нейтропении, что потребовало отмены ЦФ. Такая же картина наблюдалась при применении азатиоприна. Учитывая создавшуюся ситуацию, было решено использовать РТМ в дозе 700 мг/нед в течение 4 нед (суммарная доза 2800 мг) в комбинации с преднизолоном 40 мг/сут. Больной продемонстрировал уменьшение как клинической, так и лабораторной активности РА, что проявилось уменьшением артритов, снижением СОЭ со 100 до 35 мм/ч. Несмотря на продолжение терапии ГК в дозе 30–35 мг/сут, через 5 мес у пациента ухудшилось состояние (развились артриты, повысился уровень СОЭ до 62 мм/ч и РФ до 6810 МЕ/мл). Пациенту был проведен второй 4-недельный курс РТМ, что привело к снижению клинико-лабораторной активности РА. Доза ГК была медленно снижена. В течение 6 нед СОЭ нормализовалась (12 мм/ч), а уровень РФ снизился до 2970 МЕ/мл. Однако еще через 3 мес вновь стали нарастать синовиты, СОЭ увеличилась до 75 мм/ч. Уровень РФ оказался ниже 1690 МЕ/мл. Был инициирован третий 4-недельный курс терапии РТМ. В результате терапии снизилась не только клинико-лабораторная активность РА (синовиты полностью регрессировали, СОЭ 30 мм/ч, РФ 484 МЕ/мл), но и прекратилось отвисание стопы, восстановилась двигательная активность в левой ноге.

Между тем существуют данные, свидетельствующие о связи между развитием кожной формы РВ и использованием РТМ [48].

Для определения окончательной роли РТМ в терапии внесуставных проявлений РА, в том числе РВ, необходимо проведение больших по объему клинических исследований. В настоящее время использование РТМ представляет собой подходящий терапевтический вариант для пациентов, которые не дают положительного ответа на терапию ингибиторами ФНО или у которых применение ингибиторов ФНО противопоказано.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):6–10. [Nassonova VA, Folomeyeva OM, Erdesz S. Rheumatic diseases in Russia at the beginning of XXI century. Rheumatology Science and Practice. 2003;(1):6–10.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1124.
2. Эрдес Ш, Фоломеева ОМ. Проблема ревматических заболеваний в России. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1121–2. [Erdes Sh, Folomeeva OM. Problema revmaticheskikh zabolevanii v Rossii. Russkii meditsinskii zhurnal. 2004;12(20):1121–2.]
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русский медицинский журнал. 2002;10(6):294–301. [Nasonov EL. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita s pozitsii dokazatel'noi meditsiny: novye rekomendatsii. Russkii meditsinskii zhurnal. 2002;10(6):294–301.]
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes SF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. Rheumatology Science and Practice. 2012;(3):10–2.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702.
5. Scott DGI, Bacon PA, Allen C, et al. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. Clin Exp Immunol. 1981;43(1):54–63.
6. Vollerstein RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factor. Medicine (Baltimore). 1986;65(6):365–75.
7. Watts RA, Carruthers DM, Symmons DPM, Scott DGI. The incidence of rheumatoid vasculitis in Norwich Health Authority. Br J Rheumatol. 1994;33(9):832–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.9.832.
8. Voskuyl A, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. Ann Rheum Dis. 1996;55(3):190–2. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.55.3.190.
9. Laskaria K, Ahmadi-Simab K, Lamken M, et al. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? Ann Rheum Dis. 2010;69(2):469. DOI: 10.1136/ard.2009.110411.
10. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2776–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.22057.
11. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, et al. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3476–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20588.
12. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 516 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. Vaskulity i vaskulopatii. Yaroslavl': Verkhnyaya Volga; 1999. 516 p.]
13. Rapoport R, Kozin F, Mackel S, et al. Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis. Am J Med. 1980;68(3):325–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(80)90100-X.
14. Scott DG, Bacon PA. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laborathory study of 50 cases. Med (Baltimore). 1981;60(4):288–97. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198107000-00004.
15. Vollerstein RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factor. Medicine (Baltimore). 1986;65(6):365–75.
16. Puechal X, Said G, Hiiliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1618–29. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381114.
17. Voskuyl AE, Hazes MW, Zwinderman AH, et al. Diagnostic strategy for assessment of rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(5):407–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.5.407.
18. Voskuyl AE, Martin S, Melchers L, et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but not circulating endothelial leucocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. Br J Rheumatol. 1995 Apr;34(4):311–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.4.311.
19. Flipo RM, Cardon T, Copin MC, et al. ICAM-1, E-selectin, and TNF alpha expression in labial salivary glands of patients with rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 1997 Jan;56(1):41–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.1.41.
20. Hart FD, Goiding JR, Mackenzie DH. Neuropathy in rheumatoid disease. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):471–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.16.4.471.
21. Pallis CA, Scott JT. Peripheral neuropathy in rheumatoid vasculitis. Brit J Rheumatol. 1965;1(5443):1141–7.
22. Насонова ВА. Ревматоидный артрит с системными проявлениями – диагноз и прогноз. Терапевтический архив. 1983;55(7):3–6. [Nasonova VA. Revmatoidnyi artrit s sistemnymi proyavleniyami – diagnoz i prognoz. Terapevticheskii arkhiv. 1983;55(7):3–6.]
23. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни ткани. Москва: Медицина; 1994. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. Diffuznye bolezni tkani. Moscow: Meditsina; 1994.]
24. Puechal X, Said G, Hiiliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1618–29. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381114.
25. Espinoza LR, Espinoza CG, Vasey FB, Germain BF. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. J Am Acad Dermatol. 1986;15(3):508–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70202-8.
26. Upchurch KS, Heller K, Bress NM. Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis. J Am

Acad Dermatol. 1987;17(2 Pt 2):355–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70212-6.
27. Segal R, Caspi D, Tishler M, et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(9):1182–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310915.
28. Combe B, Didry C, Gutierrez M, et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Eur J Med. 1993;2(3):153–6.
29. Hafner J. Management of arterial leg ulcers and of combined (mixed) venous-arterial leg ulcers. Curr Probl Dermatol. 1999;27:211–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000060626.
30. Falanga V. Wound bed preparation: future approaches. Ostomy Wound Manage. 2003;49(5A Suppl):30–3.
31. Simon GA, Schmid P, Reifenrath WG, et al. Wound healing after laser injury to skin – the effect of occlusion and vitamin E. J Pharm Sci. 1994;83(8):1101–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600830807.
32. Родин ЮА, Родин АЮ. Лечение варикозных язв голеней с помощью ксеногенной твердой мозговой оболочки животных. Хирургия. 2004;(6):35–8. [Rodin YuA, Rodin AYu. Lechenie varikoznykh yazv golenei s pomoshch'yu ksenogennoi tverdoi mozgovoi obolochki zhivotnykh. Khirurgiya. 2004;(6):35–8.]
33. Оболенский ВН. Трофические язвы нижних конечностей. Обзор проблемы. Учебно-методическое пособие. Москва; 2009. [Obolenskii VN. Troficheskie yazvy nizhnikh konechnostei. Obzor problemy. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow; 2009.]
34. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. Mod Rheumatol. 2010 Feb;20(1):86–9. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/s10165-009-0232-7.
35. Saint Marcoux B, De Bandt M.Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. Joint Bone Spine. 2006 Dec;73(6):710–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.02.010.
36. Exarchou SA, Voulgari PV. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. Scand J Rheumatol. 2009;38(5):328–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/03009740902922612.
37. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S23–9.
38. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. J Rheumatol 2003 Oct;30(10):2287–91.
39. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67(6):880–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.081679. Epub 2007 Nov 23.
40. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot-drop with infliximab. J Rheumatol. 2005;32(4):759. author reply 759–60.
41. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. Rheumatology (Oxford). 2002;41(10):1126–32. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1126.
42. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA. Successful treatment of refractory mononeuritis multiplex secondary to rheumatoid arthritis with the anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. Rheumatology (Oxford). 2002;41(2):234–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.2.234.
43. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Quevedo V. Should anti-tumor necrosis factor-alpha be the first therapy for rheumatoid vasculitis? J Rheumatol. 2006;33(2):433. author reply 433–4.
44. Unger L, Kayser M, Nusslein HG. Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. Ann Rheum Dis. 2003;62(6):587–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.6.587.
45. Van der Bijl AE, Allaart CF, van Vugt J, et al. Rheumatoid vasculitis treated with infliximab. J Rheumatol. 2005;32(8):1607–9.
46. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(6):929–30. DOI: 10.1093/rheumatology/ken129. Epub 2008 Apr 14.
47. Maher LV, Wilson JG. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2006;45(11):1450–1. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel318. Epub 2006 Aug 27.
48. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: a case report and review of the medical published work. J Dermatol. 2009;36(5):284–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00639.x.

Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН», Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elicmax@ramber.ru

Contact:
Maksim Eliseev
elicmax@ramber.ru

Поступила 16.01.14

Статья посвящена клиническому опыту применения канакинумаба (Иларис®), ингибитора интерлейкина 1β, у больного хронической тофусной подагрой, резистентной к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикоидами и колхицином. Результаты свидетельствуют о хорошем, продолжительном клиническом эффекте препарата, заключающемся в уменьшении числа болезненных и припухших суставов, отсутствии обострений артрита при подборе антигиперурикемической терапии.
Ключевые слова: подагра; канакинумаб; артрит; мочевая кислота.
Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99–101.

EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF CANAKINUMAB, AN INTERLEUKIN 1β INHIBITOR, IN A PATIENT WITH CHRONIC TOPHACACEOUS GOUT

M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabin, V.G. Barskova, E.L. Nasonov

This article reports a clinical case of administration of canakinumab (Ilaris®), an interleukin-1β inhibitor, in a patient with chronic tophacaceous gout resistant to therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and colchicine. The results show a good and long-term clinical effect of the drug, which includes reduction of the number of painful and swollen joints and the absence of exacerbations during trial of the therapy of hyperuricemia.
Keywords: gout; canakinumab; arthritis, uric acid.
For references: Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophacaceous gout. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):99–101.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101

Лечение подагры направлено на достижение двух целей – предотвращение и, в случае развития, купирование приступов артрита. Обычно подагрический артрит проявляется острыми приступами, но при отсутствии адекватной терапии возможно развитие хронического артрита с поражением большого числа суставов, формированием тофусов, что может осложнять лечение [1, 2]. Эффективность противовоспалительной терапии у больных хронической тофусной подагрой может быть недостаточной, часто к применению препаратов, использующихся для купирования артрита, имеются противопоказания. Проблемой является и высокий риск обострений артрита в течение первых месяцев после назначения антигиперурикемической терапии.

В этих случаях альтернативой могут быть блокаторы интерлейкина 1 (ИЛ1), в частности ингибитор ИЛ1β канакинумаб. Препарат представляет собой человеческие моноклональные антитела IgG1/к изотипа к ИЛ1β. Препарат отличают высокая эффективность и большая продолжительность действия.

Приводим описание случая практического применения канакинумаба (Иларис®) у больного хронической тофусной подагрой.

***Больной Е.**, 66 лет. С 1996 г. – острые приступы моно- или олигоартрита суставов нижних конечностей, купировал в течение 5–10 дней, принимая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; диклофенак 150 мг/сут). С 2001 г. – вовлечение суставов верхних конечностей, рост подкожных тофусов в области суставов кистей, локтевых суставов, хронический артрит. В крови мочевая кислота (МК) 600 мкмоль/л. Поставлен диагноз подагры, начал прием аллопуринола 100 мг/сут, параллельно диклофенак 100 мг/сут, через несколько дней – обострение артрита, прием аллопуринола прекратил. В дальнейшем неоднократно попытки приема аллопуринола в дозе 50–100 мг/сут, отменял из-за обострения артрита. Рост тофусов сохранялся, сывороточный уровень МК не ниже 500 мкмоль/л, с 2003 г. постоянный прием НПВП (диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут) или колхицина 1 мг/сут (при попытках увеличения дозы – диарея). С 2003 г. артериальная гипертензия (АГ), в том же году инфаркт миокарда. В 2010 г. выявлены микролиты в почках. В том же году проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона 7 мг (4 инъекции с интервалом в неделю), анальгетический эффект после инъекции 3–5 дней, попытка приема аллопуринола вновь привела к обострению артрита. С весны 2013 г. наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, назначался аллопуринол (50 мг с последующей попыткой увеличения дозы до 200 мг/сут) и бензбромарон (100 мг/сут); в обоих случаях отмечалось обо-*

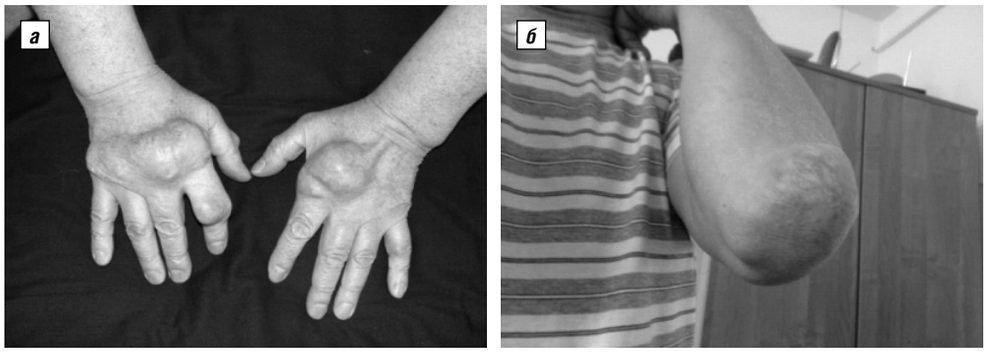


Рис. 1. Больной Е. до введения канакинумаба: *а* – тофусы в области суставов кистей; *б* – артрит левого локтевого сустава, тофусы в области сустава

стрение артрита, препараты отменял. Уровень МК сохранялся высоким (500 мкмоль/л), было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 48 мл/мин. Постоянно принимал нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

В октябре 2013 г. госпитализирован в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН с диагнозом подагры. При осмотре: артриты коленных, голеностопных, локтевых суставов, суставов кистей, стоп; множественные подкожные тофусы в области локтевых, голеностопных, коленных суставов, кистей и стоп (рис. 1).

При обследовании: СКФ 46,7 мл/мин, сывороточный уровень МК 699,2 мкмоль/л.

Учитывая неэффективность противовоспалительной терапии, пациенту был введен подкожно канакинумаб 150 мг. Уже через 24 ч после введения отмечалось уменьшение числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; см. таблицу).

Через 7 и 14 дней после введения отмечено сохранение положительной динамики: снижение интенсивности боли и выраженности воспалительных явлений в суставах, отмечалось снижение СОЭ и СРБ (см. таблицу). На рис. 1 и 2 продемонстрированы суставы за день до и через 14 дней после введения канакинумаба.

Через 14 дней после введения канакинумаба была начата терапия аллопуринолом 100 мг/сут. В дальнейшем – амбулаторно увеличение дозы аллопуринола (по 100 мг каждые 2 нед) до 600 мг/сут. За время наблюдения отмечалось только одно обострение артрита, в течение 5 дней артрит купировался, от приема НПВП больной воздерживался. Уровень МК снизился до 421 мкмоль/л.

Обсуждение

При назначении терапии больному Е. мы столкнулись с несколькими проблемами.

Противовоспалительная терапия (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды – ГК) не приводила к купированию артрита и значимому уменьшению боли. Назначение этих препаратов лимитировалось и наличием противопоказаний: хронической болезни почек, АГ и ишемической болезни сердца, что для больных подагрой не редкость [3, 4].

Часто приходится сталкиваться и с тяжелой подагрой, характеризующейся хроническим артритом, поражением большого числа суставов, костной деструкцией, наличием тофусов [1, 2, 4]. В основном это случаи, при которых антигиперурикемическая терапия не проводится или проводится некорректно, неэффективна, а также когда назначение аллопуринола приводит к обострению артрита и служит причиной его отмены [5, 6].

Антигиперурикемическую терапию рекомендуется начинать, когда у пациента нет симптомов артрита в течение 2 нед [7], но у больного Е. такого состояния не наблюдалось в течение многих лет, при этом резервы противовоспалительной терапии были исчепаны и попытки назначения ему даже небольших доз аллопуринола и бензбромарона приводили к обострению артрита.

Таким образом, не купировав артрит, добиться нормоурикемии не представлялось возможным. В связи с этим назначение канакинумаба рассматривалось нами как единственный шанс.

Клинический эффект препарата у больного Е. можно было расценить как хороший уже через неделю

Клиническая характеристика, интенсивность боли, уровня СРБ, СОЭ у больного Е. до, через 24 ч, 7 и 14 дней после введения канакинумаба

Показатель	До инъекции	После инъекции		
		2-й день	7-й день	14-й день
СОЭ, мм/ч	15	15	12	7
Уровень СРБ, мг/мл	26,7	20,1	7,4	7,7
ВАШ в покое, мм	40	40	40	40
ВАШ при движении, мм	50	40	40	40
ЧПС	12	11	5	0
ЧБС	15	11	6	2

Примечание. СРБ – С-реактивный белок

Рис. 2. Больной Е. через 14 дней после введения канакинумаба: *а* – тофусы в области суставов кистей; *б* – тофусы в области локтевых суставов, артрит левого локтевого сустава купирован

после введения, к этому времени ЧБС и ЧПС сократилось в 2,5 раза, а интенсивность боли уменьшилась уже через 24 ч после введения препарата. Хороший анальгетический эффект канакинумаба, регистрируемый через сутки после введения, был показан ранее A. So и соавт. [8], этот эффект был достоверно большим, чем у гидрокортизона.

Параллельно уменьшению интенсивности боли нами отмечалось снижение у больного Е. уровня СРБ. Аналогичный результат при применении канакинумаба, превышающий таковой у триамцинолона ацетонида, был показан N. Schlesinger и соавт. [9]. Важно, что почти у половины включенных в цитируемое исследование больных был олиго- или полиартрит, что не повлияло на общий хороший результат терапии канакинумабом.

Максимальный эффект терапии канакинумабом у больного Е. был достигнут на 2-й неделе после инъекции, тогда же нами был начат подбор дозы аллопуринола. В течение 2 мес доза препарата была увеличена до 600 мг/сут, тем не менее обострений артрита, которые могли бы послужить причиной его отмены, не было.

Этот результат был в какой-то мере ожидаем, учитывая, что обострения артрита у больных, получивших инъекцию канакинумаба, на 94% меньше, чем при проведении инъекции триамцинолона [8].

Применение препарата позволило нам избежать и рисков, связанных со снижением СКФ, так как коррекции дозы канакинумаба при почечной недостаточности не требуется. При этом риск обострений артрита при применении канакинумаба у больных подагрой со СКФ <60 мл/мин меньше, чем при применении ГК [10].

В заключение следует отметить, что полученный нами опыт применения канакинумаба у больного хронической подагрой, рефрактерной к терапии НПВП, колхицином и ГК, свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата, что позволяет нам избежать осложнений, связанных с обострениями артрита при старте терапии аллопуринолом.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Silva L, Miguel ED, Peiteado D, et al. Compliance in gout patients. Acta Reumatol Port. 2010;35(5):466–74.
2. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(11):1907–12. DOI: 10.1136/ard.2010.128454.
3. Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12:103. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
4. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. Rheumatology Science and Practice. 2012;50(6):15–8.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287.
5. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence Edwards N. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. Curr Med Med. 2010;26(12):2813–21. DOI: 10.1185/03007995.2010.533647.
6. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004;31(12):2429–32.
7. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. J Rheumatol. 1995;22(5):908–14.
8. So A, de Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(10):3064–76. DOI: 10.1002/art.27600.
9. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1839–48. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.
10. Sunkureddi P, Bardin T, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab in gouty arthritis patients with chronic kidney disease stage ≥3. Ann Rheum Dis. 2012;71(Suppl 3):447. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.

Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера)

Т.В. Бекетова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tat'yana Beketova
tvbek@rambler.ru

Поступила 22.10.13

Поражение легких наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляет классическую триаду гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГПА). К особенностям легочной патологии при этом заболевании можно отнести возможность асимптомного течения. Представлен случай асимптомного поражения легких у пациентки с ГПА: несмотря на убедительные признаки медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии, при плановой компьютерной томографии (КТ) были выявлены прогрессирующие изменения в паренхиме легких в виде множественных очагов с деструкцией, которые после лечения циклофосфаном подверглись обратному развитию. Подчеркивается важность инструментального обследования, включающего КТ органов грудной клетки, в дебюте ГПА и в ходе последующего динамического наблюдения.
Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит; системный васкулит; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); поражение легких.
Для ссылки: Бекетова ТВ. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):102–104.

ASYMPTOMATIC COURSE OF LUNG DAMAGE IN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S)

T.V. Beketova

Lung damage, along with the pathology of the upper respiratory tract and kidneys, constitute the classic triad of Wegener's granulomatosis with polyangiitis (GPA). The special features of pulmonary pathology in this disease include the possibility of asymptomatic course. A case of asymptomatic lung damage in a patient with GPA has been reported. Despite clear signs of drug-induced clinical and laboratory remission, routine computed tomography (CT) revealed progressive changes in lung parenchyma as multiple foci with destruction, which regressed after treatment with cyclophosphamide. The importance of instrumental examination, including CT of the chest at the onset of GPA and during the subsequent follow-up, was emphasized.
Keywords: ANCA-associated vasculitis; systemic vasculitis; granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); lung damage.
For references: Beketova TV. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):102–104.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-102-104

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), – тяжелым полиорганным заболеваниям, при которых прогноз во многом определяет скорость диагностики и правильное назначение индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание патогенетически связанного с АНЦА некротизирующего васкулита преимущественно сосудов мелкого калибра различной локализации и сопутствующего ему гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [1]. Поражение легких – одна из характерных черт ГПА, наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляющих классическую триаду заболевания [2]. К клиническим особенностям поражения легких при ГПА можно отнести, как правило, скудную аускультативную симптоматику и нередкое отсутствие кашля, одышки, даже при наличии выраженных рентгенологических изменений. Представляем случай ГПА с асимптомным поражением легких.

У пациентки 45 лет, с длительным анамнезом хронического пиелонефрита, вазомоторным ринитом в течение четырех предшествующих лет и рецидивирующим отитом в течение 2 лет, в сентябре 2009 г. возникают лихорадка до 39 °С с ознобом, носовые кровотечения, образование кровянистых корок в носовых ходах, снижение слуха на правое ухо, общая слабость. При обследовании выявлен изолированный мочевой синдром (протеинурия 0,2 г/л, гематурия 100 в поле зрения), в анализе крови гемоглобин (Hb) 103 г/л, лейкоциты (л.) 12,2 • 10^9/л, тромбоциты (т.) 259 • 10^9/л, СОЭ 64 мм/ч. При рентгенографии легких обнаружены двусторонние инфильтраты с распадом, рентгенологические изменения в придаточных пазухах носа отсутствовали. Проводилась дифференциальная диагностика между двусторонней пневмонией, туберкулезом, инфекционным эндокардитом, злокачественным образованием. Лечение антибиотиками без эффекта. Сохранялись лихорадка, снижение массы тела, позже присоединились кашель с кровохарканьем, артралгии. В анализе крови Hb 94 г/л, л. 9,9 • 10^9/л, т. 459 • 10^9/л, СОЭ 72 мм/ч. Выполнена диагностическая бронхоскопия с биопсией, при

морфологическом исследовании слизистой оболочки бронхов обнаружена некротическая ткань, содержащая лейкоциты, лимфоциты, многоядерные гигантские клетки.

В октябре 2009 г. при иммуноферментном анализе (ИФА) обнаружена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, которая вдвое превышала верхнюю границу нормы. Диагностирован ГПА, назначены повторные внутривенные введения циклофосфана (ЦФ) 800 мг, преднизолон (ПЗ) внутрь 60 мг/сут с положительным эффектом (исчезновение мочевого синдрома, обратное развитие очагов с полостями распада в легких, исчезновение АНЦА).

С июня 2010 г. наблюдается в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН: сочетание язвенно-некротического ринита, очаговых изменений в легких с деструкцией, мочевого синдрома, гиперпродукции АНЦА позволило установить диагноз ГПА с поражением верхних дыхательных путей, органа слуха, легких, почек, суставов. Поскольку лечение ЦФ сопровождалось тромбоцитопенией, он был отменен, назначен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2 г/сут. На протяжении последующего года при повторном динамическом обследовании, включая компьютерную томографию (КТ), сохранялись клинико-лабораторные признаки ремиссии.

В течение 2011 г. продолжено постепенное снижение дозы ПЗ, лечение ММФ 1 г/сут проводилось нерегулярно в связи с тромбоцитопенией (до 80 • 10^9/л), рецидивирующими респираторными инфекциями, а также осложненным вывихом локтевого сустава.

В августе 2011 г. на фоне общего хорошего самочувствия при плановой КТ органов грудной клетки выявлены единичные мелкие очаги диаметром до 5 мм в верхней доле правого легкого (см. рисунок, а). При обследовании: изменения в анализе мочи отсутствовали, СОЭ 3 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 1,2 мг/л, АНЦА не обнаружены. Внутрикожная туберкулиновая проба отрицательная. Продолжено лечение ММФ 1,5 г/сут, ПЗ 10 мг/сут.

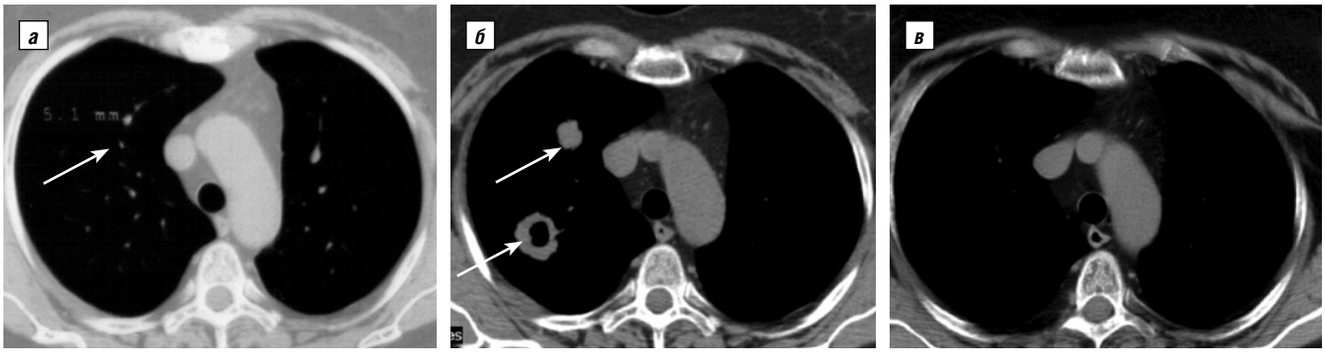
С сентября 2011 г. отмечены эпизоды носового кровотечения. В декабре 2011 г. присоединились заложенность носа, незначительное сукровичное отделяемое из носа, однако сохранялись хорошее общее самочувствие, нормальная температура тела, при объективном обследовании патологические изменения в органах не определялись. Отсутствовали изменения в анализах мочи, в анализе крови Hb 145 г/л, л. 12,5 • 10^9/л, т. 145 • 10^9/л, СОЭ 5 мм/ч, СРБ 1,8 мг/л, АНЦА отрицательные. В то же время при КТ легких выявлена отрицательная динамика с появлением множественных очагов с деструкцией и формированием полостей (см. рисунок, б). Результаты внутрикожной туберкулиновой пробы, диаскинтеста, квантиферонового теста, ИФА на галактоманнан отрицательные.

Наличие типичных для ГПА изменений в легких в сочетании с явлениями некротического ринита свидетельствовали в пользу рецидива ГПА. Эскалационная терапия (внутривенное пульсовое введение ЦФ суммарно 1,6 г, ПЗ внутрь 40 мг/сут) способствовала исчезновению через 1 мес симптомов ринита и положительной рентгенологической динамике в легких с уменьшением количества и размеров очагов и исчезновением полостей распада (см. рисунок, в). Последующее лечение в условиях тщательного мониторинга позволило поддерживать ремиссию заболевания по настоящее время.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении в дебюте ГПА, несмотря на выявление при рентгенологическом исследовании двусторонних инфильтратов в легких с распадом, полностью отсутствовала клиническая симптоматика легочной патологии, присоединение кашля и кровохарканья отмечено через месяц. Рецидив поражения легких также характеризовался асимптомным течением с отсутствием лабораторных признаков активности ГПА. Подробный анализ всей совокупности клинической картины, включая признаки рецидива некротического ринита, позволил выбрать верную лечебную тактику.

При ГПА поражение легких диагностируют у 60–85% больных. Как правило, оно сочетается с вовлечением других органов, но у 9% пациентов может быть основным проявлением заболевания. При КТ легких определяют двусторонние, нередко субплеврально расположенные узлы (диаметром 2–10 см) или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, которые образуются более чем у половины больных с легочной патологией [2]. Рентгенография грудной клетки при ГПА обладает меньшей информативностью, чем КТ [3].

Даже при значительном поражении легких могут отсутствовать одышка и кашель. Аускультативные феномены, как правило, представлены скудно. Так, мы наблюдали



КТ органов грудной клетки у пациентки с эпизодом асимптомного поражения легких при ГПА: *а* – очаговое образование в правом легком диаметром 5 мм, выявленное при динамическом обследовании пациентки в период медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии ГПА; *б* – прогрессирование изменений в легких, несмотря на отсутствие клинических симптомов легочной патологии, через 4 мес: множественные очаги в паренхиме легких с деструкцией; *в* – исчезновение очаговых изменений и полостей распада через 1 мес в результате лечения ЦФ

асимптомное течение в 10 (18,9%) из 53 случаев ГПА с поражением легких [4]. Согласно данным K. Zycinska и соавт. [5], среди 60 пациентов с АНЦА-ассоциированным СВ и развившимся легочным кровотечением у 44% отсутствовал кашель, асимптомное течение отмечено в 34% случаев с выявленными при КТ инфильтратами или очагами в легких.

Дифференциальная диагностика деструктивных изменений в легких при ГПА всегда не проста и требует исключения таких состояний, как септическая эмболия, абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы [6]. В свою очередь формирование полостей распада в легких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. Дополнительные затруднения может вносить то обстоятельство, что гиперпродукция АНЦА в отдельных случаях не определяется на ранних стадиях заболевания, иногда может быстро снижаться после назначения ПЗ и цитостатиков и не сопровождать развитие рецидива ГПА [7], как в представленном наблюдении.

Таким образом, первоочередное значение в диагностике ГПА и мониторинге пациентов приобретает подробный анализ всех клинических данных, опирающийся на последовательное инструментальное обследование: бронхоскопию, ларингоскопию, КТ легких, придаточных пазух носа, сосцевидного отростка, орбит. Представленное клиническое наблюдение подчеркивает важность обязательного включения в план обследования КТ органов респираторного тракта в дебюте заболевания и в ходе последующего динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992;116(6):488–98. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488.
3. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. Eur J Radiol. 2005;53(3):471–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.04.016.
4. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012;(6):19–28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. Rheumatology Science and Practice. 2012;(6):19–28]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1288.
5. Zycinska K, Wardyn K, Zycinski Z, Zielinka TM. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary. J Physiol Pharmacol. 2008;59 Suppl 6:833–8.
6. Jose R, Dilworth J, Cleverley J, et al. Wegener's granulomatosis with multiple pulmonary nodules- diagnostic difficulties. JRSM Short Rep. 2010;1(4):34. DOI: 10.1258/shorts.2010.010043.
7. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. Mod Rheumatol. 2009;19(6):590–9. DOI: 10.1007/s10165-009-0219-4.

Необычный тип нодулярного поражения легких при ревматоидном артрите: редкое наблюдение

И.В. Лискина, Н.С. Опанасенко, Л.М. Загаба, А.В. Терешкович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

F.G. Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Контакты: Ирина Валентиновна Лискина
liskina@ifp.kiev.ua

Contact: Irina Liskina
liskina@ifp.kiev.ua

Поступила 19.08.13

В статье представлено редкое наблюдение легочного проявления длительно протекающего серопозитивного ревматоидного артрита в виде бронхоцентрического гранулематоза. Детально описан алгоритм установления диагноза в контексте известных данных литературы о легочных проявлениях как осложнении ревматоидного артрита и морфологии бронхоцентрического гранулематоза.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; бронхоцентрический гранулематоз.
Для ссылки: Лискина ИВ, Опанасенко НС, Загаба ЛМ, Терешкович АВ. Необычный тип нодулярного поражения легких при ревматоидном артрите: редкое наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):105–109.

UNUSUAL TYPE OF NODULAR LUNG DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A RARE CASE

I.V. Liskina, N.S. Opanasenko, L.M. Zagaba, A.V. Tereshkovich

The article presents a rare case of pulmonary manifestation of seropositive protracted rheumatoid arthritis in the form of bronchocentric granulomatosis. The algorithm for diagnosis is described in details in the context of the known literature on pulmonary manifestations as a complication of rheumatoid arthritis and morphology of bronchocentric granulomatosis.
Keywords: rheumatoid arthritis; bronchocentric granulomatosis.
For references: Liskina IV, Opanasenko NS, Zagaba LM, Tereshkovich AV. Unusual type of nodular lung disease in rheumatoid arthritis: a rare case. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):105–109.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-105-109

Согласно современному определению ревматоидного артрита (РА) он представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного деструктивного полиартрита, в ряде случаев протекающее с характерными внесуставными проявлениями [1]. Специфическая иммунологическая особенность РА – выработка аутоантител класса IgM к собственным иммуноглобулинам (ревматоидный фактор – РФ), а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [2].

РА является не только наиболее распространенным системным заболеванием соединительной ткани [2], но и в целом одним из наиболее распространенных заболеваний человека, встречающимся у 0,42–1,3% всего населения [3], по другим данным – до 2,0% [4]. К числу наиболее часто встречающихся внесуставных проявлений РА относится поражение легких. Легочные проявления могут возникать на любой стадии, в том числе в дебюте заболевания [1, 4, 5]. В ряде случаев поражение легких становится ведущим в определении прогноза. Согласно последним данным истинная частота поражения легких при РА достигает 50%, причем именно это проявление становится непосредственной причиной смерти 10–20% пациентов [6].

Клинико-анатомические и морфологические варианты поражения легких при РА крайне разнообразны, в процесс могут вовлекаться любые отделы респираторной системы, что привело к разработке и внедрению в практику разных классификаций этой патологии [4, 7]. В частности, по локализации патологических изменений выделяют поражение: дыхательных путей, паренхимы легких, легочных сосудов, плевры и дыхательной мускулатуры [1, 7].

Другая классификация [5, 8] предусматривает выделение первичного и вторичного поражения легких.

Приводим сокращенную схему второй классификации.

Первичное поражение дыхательной системы при РА:

- Болезни плевры:
  - неспецифический плеврит;
  - фиброз плевры.
- Заболевания дыхательных путей:
  - артрит перстнечерпаловидного сустава;
  - бронхоэктазы;
  - фолликулярный бронхиолит;
  - облитерирующий бронхиолит;
  - диффузный панбронхиолит.
- Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ):
  - интерстициальная пневмония (обычная, неспецифическая, организованная, лимфоцитарная);
  - острая эозинофильная пневмония;
  - диффузное повреждение альвеол;
  - апикальное фибробуллезное заболевание;
  - амилоидоз;
  - ревматоидные узлы.

- Сосудистые заболевания легких:
  – легочная гипертензия;
  – васкулит;
  – диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами.

В группу ***вторичных поражений дыхательной системы при РА*** включены три подгруппы:

- оппортунистические инфекции (легких);
- токсическое поражение легких (как правило, медикаментами) в результате лечения;
- поражения легких в результате воздействия ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα) – развитие туберкулеза и других оппортунистических инфекций.

Вышеприведенные классификации создают только поверхностное впечатление о широком спектре возможной легочной патологии при РА; выяснение в каждом случае конкретного типа поражения легких у таких пациентов весьма затруднено в связи с неспецифичностью и сложностью дифференциальной диагностики, связанной с возможностью наличия сопутствующих заболеваний.

Приводим результаты собственного наблюдения.

Больная Ч.*, 48 лет, поступила в отделение торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» 17.01.2013 г. с жалобами на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, слабость, потливость.*

Из анамнеза жизни: в 1987 г. выполнена аппендэктомия, в том же году был перелом левого плечевого сустава, затем в 2004–2005 гг. – удаление матки с придатками в связи с пролиферирующей фибромиомой, выявлен микронефролитиаз, установлен диагноз хронического гайморита.

Анамнез основного заболевания: в 1979 г. у больной появились жалобы на боли в проксимальных межфаланговых суставах кистей. Проходила обследование по месту жительства, установлен диагноз РА. В течение последних 10 лет принимает преднизолон. Как удалось выяснить из анамнестических данных, пациентка принимала медикаментозное лечение по поводу РА нерегулярно, в периоды обострений самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Медикаментозная терапия глюкокортикоидами была назначена районным специалистом-ревматологом в 2010 г. при плановом осмотре. На момент госпитализации пациентка принимала препарат в дозе 15 мг/сут.

В сентябре 2012 г. при прохождении планового профилактического осмотра на рентгенограмме были обнаружены изменения в легких. В нижних долях обоих легких определялись очаговые инфильтративные изменения, в некоторых из них – признаки распада. По месту жительства был выставлен следующий диагноз: двусторонняя внебольничная абсцедирующая пневмония, назначено соответствующее лечение: метрагил, локфор, метацеф, линкомицин, флуконазол. Через 2 мес после курса лечения выполнена контрольная рентгенография – рентгенологические изменения без положительной динамики. С диагнозом: внебольничная полисегментарная абсцедирующая пневмония, легочная недостаточность 2-й степени. Микоз? Гранулематоз? – больная была направлена в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики медицинского ведения.

В клинике Института пациентка была осмотрена пульмонологом, торакальным хирургом.

Объективные данные: нормостенического телосложения, обращают на себя внимание симметричная деформация суставов обеих кистей в виде «ласт моржа» (вследствие подвывихов в пястно-фаланговых суставах), чувство выраженной утренней скованности. На наружной поверхности межфаланговых и пястно-фаланговых суставов – немногочисленные подкожные узелки. Грудная клетка нормостеническая, симметричная, частота дыхания – 18 в 1 мин, перкуторно – ясный легочной звук, аускультативно – везикулярное дыхание.

При дополнительном опросе пациентка отмечала наличие непостоянных болей в области суставов кистей и стоп, незначительную припухлость, преимущественно мелких суставов кистей. Крупные суставы – без выраженной деформации.

Выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки. В нижних отделах обоих легких множественные округлые образования разных размеров с нечеткими контурами, в некоторых из них – деструктивные изменения, корни легких структурны, внутригрудные лимфатические узлы не определяются, не увеличены. Заключение: множественные абсцессы в легких? Аспергиллез?

Был назначен серологический тест на аспергиллез, его результат – отрицательный. Торакальным хирургом до получения результатов серологического теста было назначено консервативное лечение: внутривенно тиенам 0,5 г 3 раза в сутки, амикацин 1,0 г 1 раз в сутки.

При поступлении в клинику было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Общий анализ крови: лейкоциты $6,8 \cdot 10^9$/л, эритроциты $3,95 \cdot 10^{12}$/л, гематокрит 116 г/л, тромбоциты $288 \cdot 10^9$/л, СОЭ 17 мм/ч. Общий анализ мочи: желтого цвета, мутная, удельный вес 1027, реакция кислая, резко положительный результат на наличие кетоновых тел, эпителий плоский до 10–15 в поле зрения, переходный – 3–6 в поле зрения, слизь в малом количестве, кристаллы оксалатов – до 5 в поле зрения.

В стационаре также трижды был выполнен забор мокроты для лабораторного исследования на наличие кислотоустойчивых палочек – результат отрицательный. В биохимическом анализе крови патологии не выявлено, за исключением повышенного содержания γ-глутамилтрансферазы (59,4 при норме 6–42 Ед/л). Коагулограмма без особенностей. При бактериологическом исследовании промывных вод содержимого бронхиального лаважа роста патологической микрофлоры не выявлено. Проведено серологическое исследование сыворотки крови: АЦЦП – 149,1 ед/мл (норма до 3,0 ед/мл), антистрептолизин О – 192,0 МЕ/мл (норма до 200,0 МЕ/мл), С-реактивный белок – 5,95 мг/л (норма до 5,0 мг/л), РФ – 170,3 МЕ/мл (норма до 14,0 МЕ/мл).

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 22.01.2013 г.: справа в нижней доле (S_8, S_{10}) и слева в S_{1+2}, S_8, S_{10} видны дополнительные полостные образования, в одних – определялось содержимое, заполняющее полость на половину объема, в других – уровень жидкости. В прилежащей легочной паренхиме – выраженные фиброзные изменения. Трахея, главные бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкость в плевральных полостях не определяется. При сопоставлении указанной картины с результатами КТ от 26.12.2012 г. отмечено незначительное увеличение размера полости в S_8 левого легкого. Заключение: КТ-признаки полостных образований в обоих легких (нельзя исключить грибковое поражение; рис. 1).

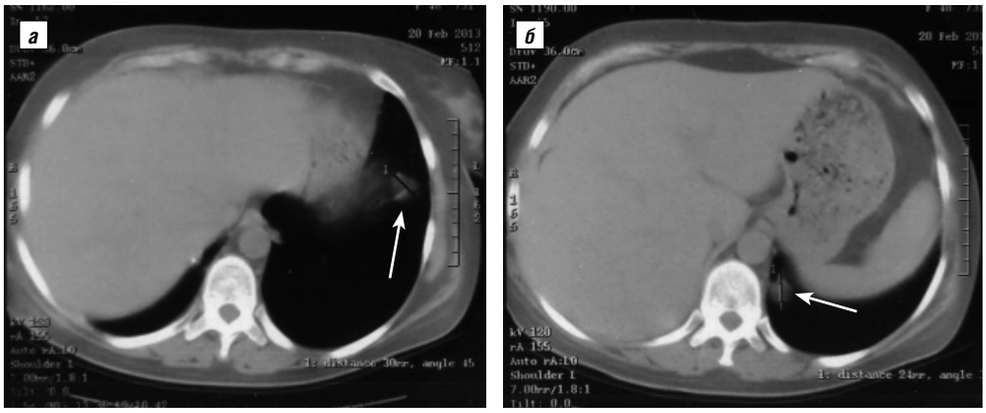


Рис. 1. КТ легких больной Ч. В нижних отделах легких определяются нодулярные образования (стрелки)

Выполнена фибробронхоскопия (21.01.2013) – патологии трахеи и доступных осмотру бронхов не выявлено.

В связи с неоднозначной картиной, полученной при проведении мультиспиральной КТ органов грудной клетки, было принято решение о проведении биопсии легкого для верификации патологических изменений. 23.01.2013 г. выполнена видеоассистированная биопсия S_8, S_{10} правого легкого. Интраоперационно в S_8 и S_{10} правого легкого определялись плотные образования диаметром до 3,0 см, на диафрагме также определялось образование диаметром до 1,0 см. Содержимое полости деструкции правого легкого было направлено в специализированный медицинский диагностический центр «Евролаб» в лабораторию микробиологии на бактериологический посев. Получено заключение (30.01.2013): роста патогенной микрофлоры не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка в удовлетворительном состоянии выписана для амбулаторного лечения по месту жительства.

Гистологическое исследование операционного материала. Макроскопическое описание: представлены два небольших фрагмента легочной паренхимы. Ткань серо-розового цвета, содержащая участки округлой формы образований с центральной зоной распада, окруженных псевдокапсулой желтоватого цвета (более плотной по сравнению с обычной легочной паренхимой; рис. 2), и несколько фрагментов визуально утолщенной париетальной плевры.

Результаты микроскопического исследования: в паренхиме легкого наблюдается крупноочаговая деструкция стенок бронхиол/мелких бронхов: в центре – типичные элементы содержимого бронхиальной пробки (нити фибрина, элементы крови, сегментоядерные нейтрофилы, клетки эпителия), по периферии – частично сохраненные структуры стенки бронхиолы, с формированием воспалительно-клеточного вала, представленного гистиоцитами, лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами. Среди клеточного инфильтрата определяются остатки мышечных волокон стенок бронхиол. Наряду с этим наблюдается неравномерное склерозирование стенок близко расположенных сосудов крупного и среднего калибра. Париетальная плевра значительно утолщена вследствие хронического неспецифического воспалительного процесса: наблюдаются неравномерный склероз стенок сосудов, периваскулярный гиалиноз с очаговыми отложениями вторичного парамилоида, умеренная инфильтрация лейкоцитарными клетками. Заключение: морфологические изменения в ткани легкого наиболее характерны для бронхоцентрического гранулематоза (БГ; рис. 3, 4). В первую очередь необходимо исключить грибково-бактериальную природу заболевания.

В качестве казуистического проявления возможно рассматривать вариант диагноза ревматического заболевания, для которого характерно поражение париетальной плевры.

Для исключения грибковой природы заболевания была проведена ШИК-реакция в серийных срезах ткани. Заключение: элементов грибов не обнаружено.

Дополнительно гистологические препараты консультированы независимым специалистом-морфологом гистологической лаборатории консультативно-диагностического центра CSD Health care, имеющего лицензию Министерства здравоохранения Украины. Макроскопическое описание операционного материала: кусочек легкого 4×1,5×1,0 см, висцеральная плевра буро-розового цвета с мелкими коричневыми пятнами, на разрезе в легочной паренхиме определяется зона распада с формированием полости деструкции неправильной формы. Стенка полости толщиной около 2 мм, образована тканью желто-серого цвета. Микроскопическое описание: в биоптате ткань легкого с прилегающей висцеральной плеврой, с облитерацией просветов бронхов воспалительной грануляционной тканью и массивным некрозом в центре с «обломками» ядер, окруженным валом из гистиоцитов. В стенке бронхов и прилегающей ткани легкого наблюдаются ангиоматоз, выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация из лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, макрофагов и единичных эозинофилов, мелкие ателектазы. Сосуды не повреждены.

При ШИК-реакции элементов гриба не обнаружено.

Заключение: морфологическая картина соответствует БГ, который может быть как самостоятельным заболеванием, так и проявлением РА.

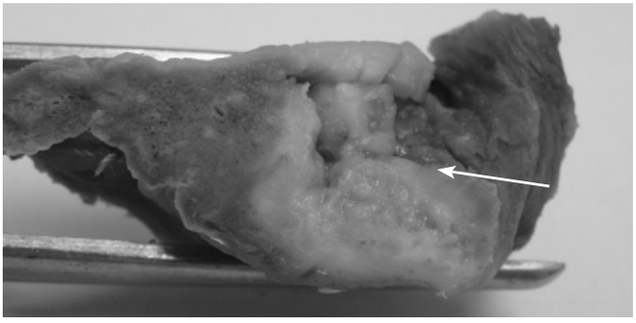


Рис. 2. Общий вид резецированного кусочка легкого больной Ч. Отчетливо определяется бело-желтый очаг с полостью деструкции (стрелка)

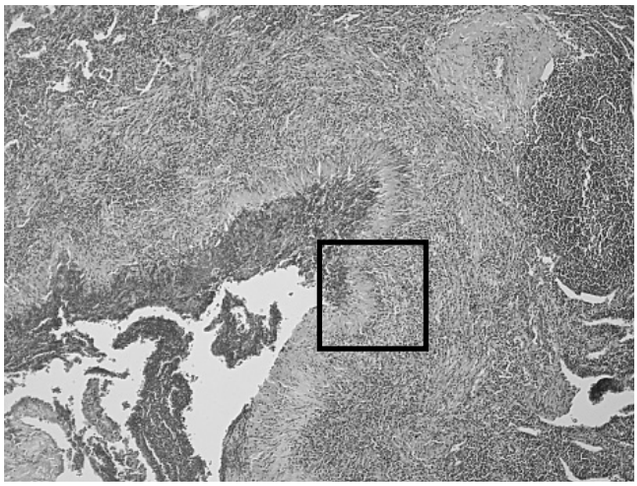


Рис. 3. Общий вид очага поражения при малом увеличении. В полости деструкции – некротические массы, клеточный детрит, нити фибрина (нижний левый угол). Полость ограничена «частоколом» из плотно расположенных гистиоцитов, к периферии от них – широкая зона плотного воспалительно-клеточного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40

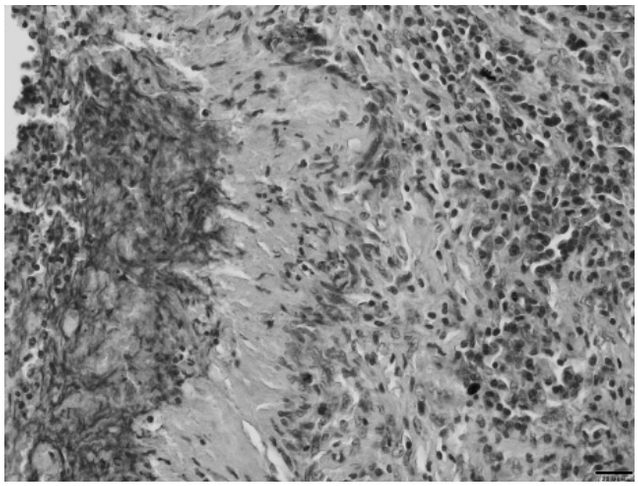


Рис. 4. Край области деструкции (фрагмент рис. 3). В центре – расположение гистиоцитов в виде частокола. Слева от них – содержимое полости деструкции, справа – типичный воспалительно-клеточный инфильтрат из мононуклеаров, плазмоцитов, эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

После проведения биопсии легкого пациентка была консультирована в Киевском городском кардиоревматологическом диспансере. Заключение ревматолога (окончательный клинический диагноз): РА, полиартрит, серопозитивный и АЦЦП-позитивный вариант, активность III с системными проявлениями: ревматоидные узелки над суставами; в легких – ревматоидный легочный нодулез, рентгенологическая стадия III.

Обсуждение. Известно, что среди поражений легких, описанных у больных РА, наиболее часто встречаются плеврит, ИЗЛ (хронический интерстициальный пневмонит), достаточно часто выявляют патологию воздухоносных путей; более редкие варианты – легочный васкулит и ревматоидные узлы [6]. Другие формы легочных поражений описываются намного реже. На наш взгляд, эти так называемые «другие» формы, типа бронхиолитов, бронхоэктазов, токсического поражения легких и т. п., в реальности встречаются чаще, но клиницисты, как правило, относят их в рубрику хронического обструктивного заболевания легких или рассматривают в качестве ассоциированной отдельной нозологии. К сожалению, это связано с тем фактом, что многие пациенты с истинным РА вовремя не получают специализированной помощи, а диагноз им устанавливают специалисты общей медицинской практики, чаще всего терапевты (при дебюте РА в виде патологии легких – соответственно пульмонологи).

В нашем случае при патологоанатомическом микроскопическом исследовании материала открытой биопсии легкого стоял вопрос дифференциальной диагностики, прежде всего, ревматоидных узлов как единственного специфичного для РА поражения легких [6] и собственно редкого варианта поражения легких в виде БГ. Следует отметить, что последний указанный тип легочного поражения, по данным литературы, крайне редко встречается у пациентов с РА [9, 10]. Кроме того, при морфологическом подтверждении диагноза БГ требовалось уточнение его истинной природы, т. е. дифференциальная диагностика с иными возможными причинами его развития.

Морфология БГ подробно описана в монографии A.A. Katzenstein [9]. Для этой патологии определяющим звеном является начало воспалительного процесса в стенке бронхиол (или дистальных порций мелких бронхов) с распространением воспаления на соседнюю паренхиму легкого. На стадии выраженных изменений определяется субтотальное разрушение слизистой оболочки и всей стенки бронхиолы вследствие гранулематозной воспалительной реакции, и очаг напоминает крупную типичную гранулему с центральным некрозом, для которой, однако, характерно расположение возле легочной артерии. В ряде случаев необходима специальная окраска препарата на эластин для выявления сохранных эластических слоев артерии. В ряде наблюдений зона некроза (остатки разрушенной бронхиолы) часто окружена компактно сгруппированными гистиоцитами, формирующими структуру в виде частокола. Некротические массы содержат клеточный детрит, пикнотичные ядра, эозинофильные гранулы, казеоз не характерен. Иногда в таких массах определяют нити гриба, но без очевидной инвазии инфекции в живую ткань. Обычно в окружающем клеточном инфильтрате много эозинофилов, они смешаны с плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами и, иногда, многоядерными клетками. Расположенные по соседству с очагом поражения артерии, как правило, не подвержены тотальному воспалению, может отмечаться некоторое утолщение интимы, возможна инфильтрация их стенок лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Истинные некрозы артериальных стенок обычно отсутствуют.

При поражении мелких бронхов очень характерно наличие структур слизистой пробки в области деструкции.

Что касается природы развития этой патологии, то единого этиологического фактора не выявлено. По данным литературы, наиболее часто она возникает у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, при аллергическом бронхопульмональном аспергиллезе, инфекциях и некоторых других заболеваниях [9, 11]. Тем не менее описаны случаи развития БГ именно при нодулярном типе ревматического заболевания.

Легочные узлы – также редкая манифестация РА, они встречаются менее чем у 0,5% пациентов. В литературе отмечают, что такой тип поражения характерен для больных с классическим полиартритом и высоким уровнем РФ, преимущественно у мужчин. Узелки могут формироваться как в легких, так и в плевре, их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Типичное расположение – субплевральное, как правило, в верхних долях легких [6, 12]. Кроме того, не характерно сочетание этого варианта поражения с экссудативным плевритом и поражением интерстиция легких. В 50% случаев таких узлов на месте их возникновения в последующем определяется полость распада. В основе формирования ревматоидных узелков лежат иммунопатологические реакции, в результате которых активируются процессы дезорганизации соединительной ткани (мукоидное, фибриноидное набухание, фибриноидный некроз) и формируется очаг продуктивного воспаления [6].

Некробиотические узлы по гистологическому строению идентичны подкожным ревматоидным узелкам. Они представляют собой некротический центр, окруженный частоколом из гистиоцитов, к которому плотно прилежит воспалительно-клеточный валик из лимфоцитов, плазматических клеток, немногочисленных макрофагов. Очень характерным признаком РА является вовлечение в патологический процесс висцеральной плевры. Не характерно присутствие множества многоядерных клеток, нейтрофилов и эозинофилов в этом инфильтрате. В близлежащей паренхиме возможны явления умеренно выраженного васкулита [9].

С позиций патологической анатомии клеточная характеристика как ревматоидного узелка, так и очага БГ очень сходна, что объясняется единой природой неспецифических иммунопатологических реакций организма человека. Принципиальным отличием в установлении морфологического диагноза служит четкое обнаружение в центре очага поражения фрагментов стенки бронхиолы (мелкого бронха), а также, возможно, типичного внутреннего содержимого просвета бронхиолы (слизистой пробки). В срезе ткани также необходимо выявлять близко расположенную легочную артерию. Кроме того, всегда следует исключать возможность инфекционной природы поражения.

В литературе имеются описания единичных случаев развития БГ у больных РА [13, 14]. Среди пациентов были как мужчины, так и женщины. Упоминается локализация поражения в нижних долях легких. Авторы обращают внимание, что подобные легочные поражения обычно развиваются на фоне длительного течения основного заболевания (РА), не менее 5–8 лет.

Таким образом, с учетом длительно текущего основного заболевания, а именно – серопозитивного варианта РА, особенностей рентгенологической картины, а также результатов микробиологического исследования биоматериала, расширенного морфологического исследования биопсий легкого, был выставлен диагноз БГ легких как легочного проявления основной патологии. По сути, развитие БГ легких в представленном клиническом случае является свидетельством системности поражения организма при РА на фоне общей высокой иммунологической активности, о чем свидетельствуют показатели общепринятых лабораторных маркеров РА (АЦЦП, РФ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович ММ, Кокосов АН, редакторы. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Нормедиздат; 2005. 560 с. [Il'kovich MM, Kokosov AN, editors. Interstitsial'nye zabolevaniya legkikh: Rukovodstvo dlya vrachei. St-Petersburg: Normedizdat; 2005. 560 p.]
2. Чучалин АГ, редактор. Пульмонология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с. [Chuchalin AG, editor. Pul'monologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p.]
3. Мазуров ВИ, Лила АМ. Ревматоидный артрит. Санкт-Петербург: МедМассМедиа; 2000. [Mazurov VI, Lila AM. Revmatoidnyi artrit. St-Petersburg: MedMassMedia; 2000.]
4. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):63–9. [Bestaev DV, Karateyev DE, Nasonov EL. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012;50(6):63–9.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1296.
5. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.]
6. Цветкова ОА, Варшавский ВА, Фоминых ЕВ и др. Редкий вариант поражения легких при ревматоидном артрите. Пульмонология. 2011;(5):113–8. [Tsvetkova OA, Varshavskii VA, Fominykh EV, et al. Redkii variant porazheniya legkikh pri revmatoidnom artrite. Pul'monologiya. 2011;(5):113–8.]
7. Петрова ДВ, Шойхет ЯН, Берестов СА, Дорохов АЕ. Клинические особенности ревматоидного артрита, протекающего с поражением органов дыхания. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012;27(2):70–4. [Petrova DV, Shoikhet YaN, Berestov SA, Dorokhov AE. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis accompanied by pulmonary involvement. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk). 2012;27(2):70–4.]
8. Brown KK. Rheumatoid lung disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(5):443–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1513/pats.200703-045MS.
9. Katzenstein AA. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1982. 430 p.
10. Bonafede RP, Benatar SR. Bronchocentric granulomatosis and rheumatoid arthritis. Br J Dis Chest. 1987;81(2):197–201. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0007-0971(87)90141-0.
11. Hernandez-Perez JM, Perez-Negrin L. Idiopathic bronchocentric granulomatosis. Arch Bronconeumol. 2006;42(1):45–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1157/13083281.
12. Herrero HG, Sarasa MF, Marco IR, de Eulate Martin-Moro IG. Pulmonary rheumatoid nodules: presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 Cases. Reumatol Clin. 2012;8(4):212–5.
13. Berendsen HH, Hofstee N, Kapsenberg PD, et al. Bronchocentric granulomatosis associated with seropositive polyarthritis. Thorax. 1985;40(5):396–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thx.40.5.396.
14. Bes C, Kilicgün A, Talay F, et al. Bronchocentric granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2012;32(10):3261–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1495-1.

История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS

Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Шандор Федорович Эрдес
erdex@irramn.ru

Contact:
Shandor Erdes
erdex@irramn.ru

Поступила 13.12.13

В статье описана история анкилозирующего спондилита – от первых археологических находок по настоящее время.
Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; история ревматологии.
Для ссылки: Эрдес ШФ. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):110–114.

HISTORY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: THE JOURNEY FROM DINOSAURS TO ASAS
Sh.F. Erdes

The article describes the history of ankylosing spondylitis from the first archaeological findings to the present moment.
Keywords: ankylosing spondylitis; history of rheumatology.
For references: Erdes ShF. History of Ankylosing Spondylitis: the Journey from Dinosaurs to ASAS. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):110–114.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-110-114

Закон перехода количества в качество выражает такую взаимозависимость характеристик материальной системы, при которой количественные изменения на определенном этапе приводят к качественным, а новое качество порождает новые возможности и интервалы количественных изменений.

Ильин В.В. Диалектика материального мира. Онтологическая функция материалистической диалектики (Л., 1985. – С. 140—141)

Вместо введения

В последние годы резко возрос интерес к анкилозирующему спондилиту (АС), что во многом связано с оптимизмом, навеянным новыми терапевтическими возможностями. Учитывая это, можно предположить, что краткий экскурс в историю АС будет полезным для врачей, интересующихся данной проблемой.

Следует отметить, что при анализе исторического материала возникают определенные затруднения, которые подробно описал P. Mitchell [1]. Изучая историю АС, мы также столкнулись с несколькими дополнительными сложностями. Во-первых, очень часто археологические находки бывают не полными, а включают только фрагменты скелетов. Во-вторых, такой метод визуализации, как рентгенография, появился только после того как В. Рентген в 1895 г. зарегистрировал затемнение фотопластинки под действием Х-лучей (рентгеновского излучения). До этого точное изображение органов и тканей можно было получить только на рисунке. Открытие В. Рентгена позволило разработать первый в мире метод медицинской визуализации, который активно используется только с 20-х годов XX столетия, хотя следует отметить, что в России уже в 1896 г. был сделан первый рентгеновский снимок. В то же время хорошо известно, что современная диагностика АС без этого метода практически немыслима. Еще одна серьезная причина – многообразие названий заболевания в исторической перспективе, включая:

- болезнь Бехтерева;
- анкилозирующий спондилит;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- Bechterew's disease;
- Marie–Strumpell's disease;
- Morbus Bechterew–Marie–Strumpell;
- chronic ankylosing inflammation of the vertebral column (Strümpell, 1897);
- pelvospondylitisossificans (Romanus, 1951);
- rheumatoid ossifying pelvispondylitis;
- rheumatoid spondylitis (ARA 1941);
- bamboo spine;
- poker back;
- spondylitis ankylopoetica (Fraenlel, 1904);
- spondylitis deformans (Goldwaite, 1899);
- atrophic spondylitis;
- spondylarthritis ankylopoetica;
- ankylosing spondyloarthritis;
- atrophic ligamentous spondylitis;
- ossifying ligamentous spondylitis (Knaggs, 1924);
- rhizomelic spondylosis (Marie, 1898);
- spondylitis rhizomelique;
- syndesmophite ossificante (Simmonds, 1931)
- ankylosing spondylitis (Tichy, 1961; ARA, 1963).

Когда-то очень давно...

Заболевание, связанное с анкилозированием позвоночника, существует на Земле с незапамятных времен. Первые такие находки датированы эпохой неогенового периода (миоцен и плиоцен, 23,5–2,6 млн лет назад) и относились к останкам доисторических крокодилов, найденных на Кубе и в Египте [2, 3]. М.А. Раффер [2], описывая археологические находки останков скелета, обратил внимание на факт, что изменения в позвонках, которые он нашел у крокодила, очень схожи с теми, которые развиваются у человека, страдающего спондилитом. К сожалению, в статье имелись иллюстрации только нескольких позвонков без крестца и без рентгенологической картины. Подобные находки были описаны и у других доисторических животных, таких как динозавры, пещерный медведь, саблезубый тигр и др. [2–5]. Однако являются ли эти изменения физиологическими для того временного периода развития жизни на Земле или патологическими и насколько связаны они с соответствующей патологией у человека, остается до сих пор не ясным. В то же время подобные изменения наблюдаются и у современных животных (собаки, кошки, коровы, обезьяны) [6–8], что демонстрирует рис. 1.

К настоящему времени наиболее «старые» археологические находки человеческих останков, изменения в позвоночнике которых можно связать с заболеванием, известным в настоящее время как АС, происходят из Древнего Египта и Нубии (Нубия – регион, включающий современные северный Судан и южный Египет). Они датированы 1500 г. до н. э. [9]. Недавно было опубликовано сообщение, что три фараона XVIII и XIX династий Древнего Египта (Аменхотеп II, Рамзес II и сын последнего Мереньптах) также имели рентгенологически подтвержденный АС [10]. Позднее диагноз Рамзеса II был подвергнут сомнению [11] на основании повторного анализа опубликованных и не опубликованных рентгенограмм. Хотя сомнения авторов этой статьи основаны на отсутствии анкилоза апофизиальных суставов шеи, анкилоза правого крестцово-подвздошного сустава (но при его наличии в левом и явной патологии в правом), наличии больших остеофитов в области краев обеих вертлужных впадин и оссифицированных энтезисов, в том числе в области седалищных бугров, представляются необоснованными. Все же первоначальный диагноз кажется нам более убедительным, чем предложенный Р.К. Чхемом и соавт. [11] диагноз диффузного идиопатического гиперостоза скелета.

В археологических находках описаний АС не встречается. Первое возможное описание болезни, согласно всемирному словарю Wikipedia, соотносится с именем Галена из Пергамона (Aelius Galenusor, или Claudius Galenus, 129–199 или 217), хотя по предположению Д.Г. Спенсера и соавт. [12] данное заболевание описывал в свое время Гиппократ (греч. Ἱπποκράτης, лат. Hippocrates, IV–V в. н. э.), говоря, что «позвонки спины и шеи могут быть поражены болью, которая распространяется на крестец». В дальнейшем Аурелий (Целий Аврелиан – Caelius Aurelianus, V в. н. э.) описал состояние, при котором «пациент изнурен болью в спине, медленно двигается и только с трудом может согнуться или стоять вертикально», а святой Лука – молодую женщину, которая не могла выпрямиться полностью [Евангелие от Луки. Новый Завет. Библия, глава 13, стихи 10–13 «В одной из синагог учил Он в субботу. Там была женщина, восемнадцать лет имевшая духа немощи: она была скорчена и не могла выпрямиться. Иисус, увидев ее, подозвал и сказал ей: женщина! ты освобождаешься от недуга твоего. И возложил на нее руки, и она тотчас выпрямилась и стала славить Бога» (Лк. 13: 10–13)]. Хотя следует признать, что во всех приведенных выше документальных свидетельствах с трудом можно узнать современный АС.

Когда-то давно...

Вероятно, первое историческое описание действительно этого заболевания в литературе относится к 1559 г., когда итальянский анатом и хирург Р. Коломбо (Realdo Colombo, 1516–1559; рис. 2) описал два скелета с характерными для АС изменениями в своей книге «Об анатомии в 15 книгах». В дальнейшем, в XVII в., ирландским врачом Б. Коннором (B. Connor, 1666–1698) во время его стажировки в Париже были описаны результаты изучения скелета, который ему принесли с кладбища два фермера. Он описал, что кости позвонков были сращены окостеневшей связкой, а движения в позвоночнике были невозможны (рис. 3) и позвоночник выглядел как одна кость [13].

В настоящее время это описание можно соотнести с тотальным анкилозом позвоночника – с картиной «бамбуковой палки». Затем было еще несколько клинических описаний этой болезни, сделанных в начале и середине XIX в., таких, например, как буклет американского врача Д. Теккера. В своей брошюре он представил клинический случай больного по имени Леонард Траск, у которого имелась тяжелая деформация позвоночника, а клиническая картина болезни

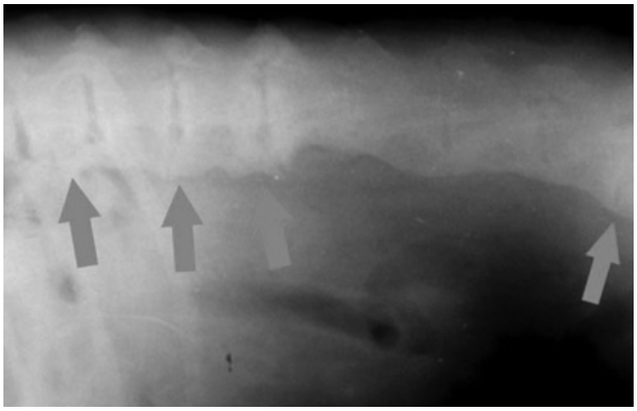


Рис. 1. Сращение поясничных позвонков по типу «бамбуковой палки» у собаки

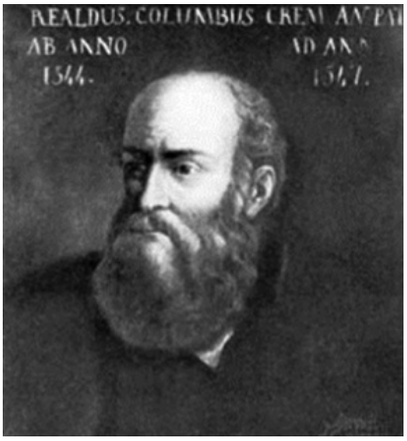


Рис. 2. Р. Коломбо

Рис. 3. Первое изображение скелета больного АС (B. Connor, 1685)

была сходной с заболеванием, в настоящее время известным под названием АС (рис. 4). Но только сообщения русского невролога В.М. Бехтерева (рис. 5.) в 1893 г. [14, 15], немецкого врача А. Штрюмпеля (рис. 6) в 1897 г. [16], французского врача П. Мари (рис. 7) в 1898 г. [17], а также Б. Коннора в XVII в. считаются первыми описаниями АС.

В конце XIX в. болезнь получила имя Бехтерева, и до сих пор данный эпоним используется не только в России. Но следует отметить, что одновременно, особенно в западной литературе, можно встретить названия: Marie–Strumpell's disease и Morbus Bechterew–Marie–Strumpell. Примерно в это же время были опубликованы работы и других врачей по клиническим особенностям АС [18–21], но по каким-то причинам, нам недоступным, в истории медицины остались только три фамилии: Бехтерева, Мари и Штрюмпеля. При этом следует отметить, что в дальнейшем было высказано достаточно обоснованное предположение [22], что сообщение В.М. Бехтерева не позволяет однозначно высказаться о характере поражения позвоночного столба и что «В.М. Бехтерев не имел отношения к описанию классической картины АС, но он был первым из тех, кто привлек внимание врачей в разных странах к проблеме заболеваний, сопровождающихся анкилозированием позвоночника» [22].

Вероятно, наиболее старый документированный семейный случай болезни, помимо приведенного выше описания АС у трех фараонов, относится к семье Медичи (XV–XVI в. н. э.), успешно правивших Флоренцией. АС был обнаружен у двух представителей этого рода после вскрытия семейного склепа и сопоставления патологоанатомических находок с описанием их заболевания современниками [23].

В дальнейшем, после Второй мировой войны, на фоне разработанной П. Клемперером и соавт. [24] концепции «коллагеновых» заболеваний интерес к ревматологии резко возрос. Особенно заметно это стало после обнаружения в 1948 г. LE-клеточного феномена [25] и в 1949 г. терапевтического эффекта кортизона [26]. Кроме того, врачи по обе стороны Атлантики, как во время Второй мировой войны, так и после ее окончания – в период холодной войны, в процессе обследования призывников стали относительно часто выявлять АС [27, 28]. Однако среди специалистов того времени не было единого мнения об этом заболевании. В США в основном считали, что это особая форма ревматоидного артрита, а в Европе, и у нас в стране в том числе, АС рассматривали как отдельную нозологическую единицу [29–31]. Широкое клиническое использование описанного еще в 40-е годы XX в. ревматоидного фактора дало сторонникам последней гипотезы дополнительное подтверждение [32].

Развитие в середине прошлого века эпидемиологических исследований неинфекционных заболеваний и осознание их важности для общества потребовали разработки клинических, рентгенологических и серологических критериев для диагностики ревматических заболеваний, в том числе АС. Первое рабочее совещание по этому вопросу было созвано Национальным институтом здоровья (США) в Бетезде, за которым в скором времени последовал второй симпозиум (Рим, 1960), организованный Советом международных медицинских научных организаций (Council for International Organisation of Medical Science – CIOMS) и спонсированный Всемирной организацией здравоохранения. На этой конференции были приняты первые критерии диагностики АС (Римские критерии АС, 1961) [33], которые включали клинические признаки *(боль и скованность в нижней части спины, продолжающиеся более 3 мес и не уменьшающиеся в покое; боль и скованность в грудном отделе позвоночника; ирит, иридоциклит в анамнезе; ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника; ограничение экскурсии грудной клетки)* и рентгенологический признак *(двусторонний сакроилиит)*. Диагноз АС подтверждался при наличии любых четырех из пяти признаков, т. е. даже при отсутствии рентге-

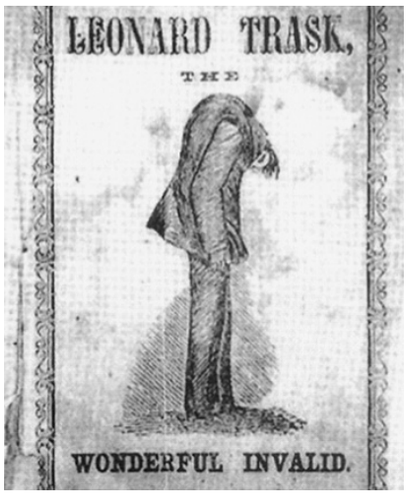


Рис. 4. Титульный лист буклета Д. Теккера

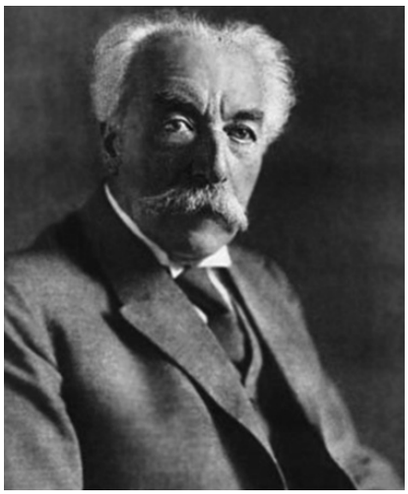


Рис. 6. А. Штрюмпель

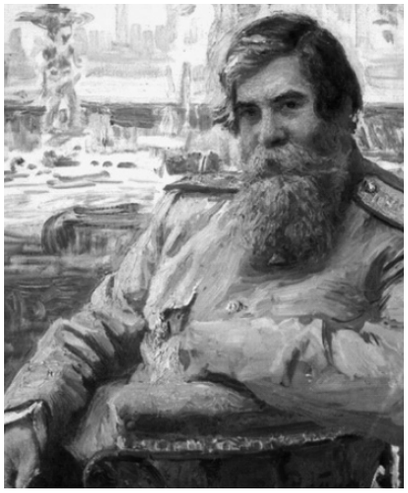


Рис. 5. В.М. Бехтерев

Рис. 7. П. Мари

нологического критерия. Однако Римские критерии [34] оказались не удовлетворительными и вскоре, на третьем симпозиуме в Нью-Йорке (США, 1966), были пересмотрены. Нью-Йоркские критерии (1966) уже были пригодны не только для клинической практики, но и для эпидемиологических исследований [35]. Они быстро распространились, и в дальнейшем с их помощью было проведено немало эпидемиологических и клинических исследований. В 1984 г. критерии были модифицированы (модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984 [36]), и в таком виде они используются практически по настоящее время, поскольку новый вариант дает более корректные результаты, чем предыдущий [37].

Следующий подъем интереса к АС произошел в 1973 г., после обнаружения очень сильной ассоциации заболевания с антигеном гистосовместимости – HLA-B27 [38, 39], частота обнаружения которого при этом заболевании достигает 95%, тогда как при ревматоидном артрите она не превышает популяционную, что дополнительно подтвердило нозологическую самостоятельность этих двух заболеваний суставов.

По мере накопления знаний об АС и других воспалительных болезнях суставов и позвоночника появилась концепция серонегативных спондилоартритов как группы генетически и клинически взаимосвязанных заболеваний. Она окончательно была сформулирована в 1974–1976 гг. в статьях Д.М. Мола и В. Райта [40, 41]. Критериями для включения отдельных нозологических форм в группу служили: отрицательный тест на ревматоидный фактор и отсутствие подкожных (ревматоидных) узелков при наличии периферического артрита и сакроилиита, выявляемого рентгенологически. Эта группа характеризуется также наличием проявлений, общих для различных нозологических единиц (включая такие признаки, как псориазоподобные кожные высыпания, воспалительные изменения глаз, язвенное поражение слизистой оболочки щек, тонкой и толстой кишки, изъязвления на гениталиях и мочеполовая инфекция), а также тенденцией к накоплению всех входящих в данную группу заболеваний в семьях. В их число первоначально были включены, помимо АС, болезнь Рейтера, язвенный колит, болезни Крона, Уиппла и Бехчета. В течение последующих двух десятилетий этот перечень на основании клинических, иммунологических, иммуногенетических и генетических данных несколько изменился, дополнившись реактивными артритами, ювенильным хроническим артритом, острым передним увеитом, недифференцированными спондилоартритами, в то время как болезнь Бехчета и болезнь Уиппла были исключены [42]. В 1990 г. появились первые классификационные критерии серонегативных спондилоартритов Амора [43], а вскоре и вторые, разработанные Европейской группой по изучению спондилоартритов в 1991 г. [44]. «Побочным продуктом» разработки и внедрения этих критериев стал диагноз недифференцированного спондилоартрита, который получил широкое распространение и использовался в тех случаях, когда нельзя было выставить определенный нозологический диагноз. Следует отметить, что впервые о нем написали еще в 1981 г. [45]. Кроме этого, по мере накопления клинического материала по этим заболеваниям появилось еще одно неожиданное положение. Было постулировано, что АС является ключевой нозологической формой группы спондилоартритов.

В конце 90-х годов и в течение первых лет XXI в. в практику лечения хронических артритов был внедрен новый класс лекарственных средств – ингибиторы фактора некроза опухоли α, клинический эффект которых был столь разительным, что с ним могла сравниться только их цена. С появлением этих препаратов пришло понимание необходимости своевременной, гораздо более ранней диагностики болезни для оптимизации терапевтической тактики. К этому времени, в 1995 г., уже была сформирована международная группа экспертов по АС (ASAS – ASsesment in Ankylosing Spondylitis working group) при Европейской антиревматической лиге (EULAR), которая стала координировать процессы разработки новой классификации, методов диагностики, мониторинга и лечения спондилоартритов. Результатом этой работы стали новые критерии аксиального и преимущественно периферического спондилоартрита, рекомендации по мониторингу и ведению больных АС, валидация магнитно-резонансной томографии как метода диагностики сакроилиита, рекомендации по клиническим испытаниям при спондилоартритах и новая классификация этих заболеваний [46–53].

Таким образом, история АС и всей группы спондилоартритов ярко демонстрирует закон перехода количества в качество, показывает, как новые возможности познания приводят к накоплению новых знаний, которые в свою очередь могут послужить толчком для нового витка познания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell PD. Retrospective diagnosis and the use of historical texts for investigating disease in the past. Int J Paleopathology. 2011 Oct;1(2):81– 8.
2. Ruffer MA. Studies in the palaeophatology of Egypt. Chicago: University Chicago Press; 1921. P. 184–93.
3. Moodie RL. Palaeopathology. An introduction to the study of ancient evidence of disease. Urbana: University of Illinois Press; 1973. 128 p.
4. Blumberg BS, Sokoloff L. Coalescence of caudal vertebrae in the giant dinosaur Diplodocus. Arthritis Rheum. 1961;4:592–601. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780040605.
5. Zorab PA. The historical and prehistorical background of ankylosing spondylitis. Proc R Soc Med. 1961;54:415–20.
6. Adams RF, Flinn GS, Douglas M. Ankylosing spondylitis in a nonhuman primate: a monkey tale. Arthritis Rheum. 1987 Aug;30(8):956–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780300822.
7. Swezey RL, Cox C, Gonzales B. Ankylosing spondylitis in nonhuman primates: the drill and the siam. Semin Arthritis Rheum. 1991 Dec;21(3):170–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(91)90005-K.
8. Sikes D, Hayes FA, Prestwood AK. Ankylosing spondylitis and polyarthritis of the dog: physiopathologic changes of tissues. Am J Vet Res. 1970 Apr;31(4):703–12.
9. Bourke JB. The palaeopathology of the vertebral column in Ancient Egypt and Nubia. Med Hist. 1971;15(4):363–75. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S0025727300016914.
10. Feldtkeller E, Lemmel E-M, Russell AS. Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. Rheumatology Int. 2003;23(1):1–5. Epub 2002 Sep 13.
11. Chhem RK, Schmit P, Faure C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. Can Assoc Radiol J. 2004;55(4):211–7.
12. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Anklosing spondylitis: yesterday and today. Med Hist. 1980;24(1):60–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S0025727300039788.
13. Blumberg BS. Bernard Connor's description of the pathology of

ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum.1958;1(6):553–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780010609.
14. Бехтерев ВМ. Одеревенелость позвоночника, как особая форма заболевания. Врач. 1892;36:899–903.
15. Bechterew W. Steifigkeit der Wirbelsaule und ihre Verkrummungals besondere Erkrankungs form. Neurol Centralbl. 1893;12:426–34.
16. Strumpell A. Bemerkunguber die chronische ankylosiren de Entzundung der Wirbelsaule und der Huftgelenke. Dtsch Z Nervenheilkd. 1897;11(3–4):338–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/BF01674127.
17. Marie P. Sur la spondyloserhizomelique. Rev Med. 1898;18:285–315.
18. Fagge CH. A case of simple synostosis of the ribs to the vertebrae, and of the arches and articular processes of the vertebrae themselves and also of one hip joint. Trans Path Soc (Lond). 1877;28:201.
19. Davies-Colley N. Synostosis of vertebrae. Trans Path Soc (Lond). 1885;36:359–63.
20. Leri A. La spondyloserhizomelique. Revue Med. 1899;19:597.
21. Fraenkel E. Uber chronische ankilosieren de Wirbelsaulen versteifung. Trans Am Orthop Assoc. 1899;12:103–26.
22. Бунчук НВ. В.М. Бехтерев и история описания анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2001;(4):94–103. [Bunchuk NV. V.M. Behterev and the history of describing of ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2001;(4):94–103.]
23. Pizon P. La pathologie osteoarticularie de quatre Medicio. Presse Med. 1956;64(64):1483–4.
24. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease; acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. J Amer Med Assoc. 1942;119:331–2. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.1942.02830210023006.
25. Hargaves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of 2 bone marrow elements the tart cell and the L.E. cell. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1948;23(2):25–8.
26. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effect of hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydro corticosterone; compound E) and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949;24(8):277–97.
27. Boland EW, Present AJ. Rheumatoid spondylitis. J Amer Med Ass. 1945;117:843–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jama.1945.02860470003002.
28. Hart FD, Robinson KC, Allchin FM, Naclagan NF. Ankylosing spondylitis. Quart J Med. 1949;18:217–34.
29. Blumberg B, Ragan C. The natural history of rheumatoid spondylitis. Medicine (Baltimore). 1956;35(1):1–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-195602000-00001.
30. Нестеров АИ. Очерк изучения ревматизма и болезней суставов. Москва: Издательство АМН СССР; 1951. [Nesterov AI. Ocherk izucheniya revmatizma i boleznei sustavov. Moscow: Izdatel'stvo AMN SSSR; 1951.]
31. Hart FD, Maclagan NF. Ankylosing spondylitis. A review of 184 cases. Ann Rheum Dis. 1955;14(1):77–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.14.1.77.
32. Bartfield H. Incidence and significance of seropositive test for rheumatoid factor in non rheumatoid diseases. Ann Inern Med. 1960;52:1059–66. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-52-5-1059.
33. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Oxford: Blackwell;1963;1:326.
34. Bennett PH, Burch TA. The epidemiological diagnosis of ankylosing spondylitis. Bennett PH, Wood PHN, editors. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundations; 1968. P. 305–13.
35. Bennett PH, Wood PHN, editors. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 314, 456.
36. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). Arthritis Rheum. 1984;27(4):361–8.
37. Goei HS, Steven MM, van der Linden S, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparise of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. Rheumatology. 1985;24(3):242–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/24.3.242.
38. Brewerton DA, Caffrey M, Hart DCO, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. The Lancet. 1972;301(7809):904–7. DOI:10.1016/S0140-6736(73)91360-3.
39. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 1973;288(14):704–6. DOI: 10.1056/NEJM197304052881403.
40. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome. Medicine (Baltimore). 1974;53(5):343–64. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197409000-00002.
41. Wright V, Moll JMH. Seronegative spondyloarthritis. Amsterdam: North Holland publishing; 1976.
42. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1997. 520 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Meditsina; 1997. 520 p.]
43. Amor D, Dougados M, Mijiyava M. Criteria of the classification of spondyloarthropathy. Rev Rheum Mal Osteoart. 1990;57(2):85–9.
44. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34(10):1218–27. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780341003.
45. Calin A, Marks SH. The case against seronegative rheumatoid arthritis. Am J Med. 1981;70(5):992–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(81)90846-9.
46. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. J Rheumatol. 1997;24(11):2225–9.
47. Braun J, Pham T, Sieper J, et al.; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):817–24. DOI: 10.1136/ard.62.9.817.
48. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770–6. DOI: 10.1136/ard.2009.108217.
49. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777–83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.
50. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):1520–7. DOI: 10.1136/ard.2009.110767.
51. 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:ii1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
52. Boonen A, Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, et al. The ASAS/WHO ICF core sets for ankylosing spondylitis: how to classify the impact of AS on functioning and health. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):102–7. DOI: 10.1136/ard.2008.104117.
53. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70 (6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.

IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор

Н.В. Середавкина, Т.М. Решетняк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина
nseredavkina@irramn.ru

Contact:
Nataliya Seredavkina
nseredavkina@irramn.ru

Поступила 22.10.13

В статье представлен краткий обзор материалов IX Европейского форума по антифосфолипидным антителам, состоявшегося в мае 2013 г. в Кракове (Польша). Задачей форума является координация проведения многоцентровых проектов по изучению антифосфолипидных антител (аФЛ) – как клинических, так и фундаментальных исследований, основанных на сотрудничестве между европейскими странами. Основная цель – стимулировать исследования по всем аспектам аФЛ, облегчить обмен информацией между учреждениями, привлечь к участию в научных разработках по данной проблеме многие центры из разных стран. На заседаниях рассматривались в основном вопросы стандартизации диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), в первую очередь, серологические маркеры (их специфичность и чувствительность, связь с клиническими проявлениями), а также некритериальные проявления АФС; кроме того, обсуждались вопросы терапии.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; диагностические критерии.
Для ссылки: Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115–121.

THE IX EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. A BRIEF REVIEW.

N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak

The article presents a brief review of the proceedings of the IX European Forum on antiphospholipid antibodies held in May 2013 in Krakow (Poland). The aim of the Forum is to coordinate multicenter projects focused on antiphospholipid antibodies (aPL), both clinical and fundamental research, based on cooperation between the European countries. The main purpose is to stimulate research into all aspects of aPL, to facilitate the exchange of information between institutions, and to involve many centers in different countries into scientific research on this issue. The issues of standardization of the diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome (APS), primarily serological markers (their specificity, sensitivity and correlation with clinical manifestations), as well as non-criterial manifestations of APS, were considered at the meeting. In addition, the therapy problems were discussed.

Keywords: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; diagnostic criteria.
For references: Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review.. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):115–121.
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-115-121

В мае 2013 г. в Кракове (Польша) прошел IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам (European Forum on Antiphospholipid Antibodies – APA-Forum). Он представляет собой неправительственную некоммерческую организацию, место пребывания которой определяется по расположению одного из генеральных координаторов, и в настоящее время им является Клиническая больница Барселоны.

Задачей форума является координация проведения многоцентровых проектов по изучению антифосфолипидных антител (аФЛ) – как клинических, так и фундаментальных исследований, основанных на сотрудничестве между европейскими странами. Основная цель – стимулировать исследования по всем аспектам аФЛ, облегчить обмен информацией между учреждениями; привлечь к участию в научных разработках по данной проблеме центры из разных стран. Для изучения взаимосвязи между различными аспектами антифосфолипидного синдрома (АФС) необходимо сотрудничество врачей различных специальностей, включая терапевтов, ревматологов, иммунологов, ангиологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, а также других специалистов, имеющих отношение к больным с тромбозами (кардиологов, неврологов, дерматологов и т. д.). В задачи форума также входят организация научных совещаний и семинаров, продвижение промышленных инноваций. В настоящее время существует около 40 продолжающихся многоцентровых проектов, которые аккумулируют данные по различным аспектам АФС [1].

На заседаниях рассматривались в основном вопросы стандартизации диагностических критериев АФС, в первую очередь серологические маркеры (их специфичность и чувствительность, связь с клинической картиной), а также проявления АФС, не включенные в диагностические критерии (тромбоцитопения, поражение клапанов сердца, сетчатое ливедо и др.), кроме того, обсуждались вопросы терапии.

В своем докладе R. Cervera (один из координаторов форума) [2] подвел итоги проекта «Евро-фосфолипид» (Euro-

phospholipid project), многоцентрового проспективного исследования, которое началось в 1999 г. В исследование были включены 1000 больных АФС из 13 исследовательских центров Европы. Полученные данные позволили охарактеризовать основные клинические и иммунологические проявления в дебюте и эволюции АФС. Результаты продемонстрировали возможность выделения более однородных подгрупп по клиническим проявлениям. Пациенты с АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ) имели более частые эпизоды артрита, сетчатого ливедо, тромбоцитопении и лейкопении. У женщин с АФС преобладали артрит, сечатое ливедо и мигрень, поскольку у них чаще встречалась СКВ. У мужчин чаще регистрировались инфаркт миокарда, эпилепсия и артериальные тромбозы ног. Отмечены различия клинических проявлений АФС в зависимости от возраста. Дебют АФС в детском возрасте ассоциировался с хореиформными гиперкинезами и тромбозом яремной вены, тогда как в старшем возрасте преобладали мужчины со стенокардией, инсультами, и у них реже выявлялось сетчатое ливедо. Отмечено, что количество тромбозов за 5 лет наблюдения (медиана наблюдения 6 лет) было намного меньше, чем их кумулятивное число в начале исследования. Частота тромбоза глубоких вен голеней за истекшие 5 лет была 2,2%, тогда как вначале она составляла 38,9%. Случаи катастрофического АФС за истекшие 5 лет зарегистрированы в 0,9% случаев, и смертность от него составила 55,6% (5 из 9). Общая смертность за 5 лет составила 5,3%, что немного выше, чем в европейской когорте больных СКВ (4,5%) за тот же период [2].

В соответствии с диагностическими критериями диагноз АФС может быть установлен при наличии одного клинического признака (тромбоз или потеря плода) и одного из серологических маркеров: IgG или IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG или IgM антител к β_2-гликопротеину 1 (аβ_2-ГП1) либо волчаночного антикоагулянта (ВА), выявляемых дважды с промежутком 12 нед [3]. В зависимости от числа позитивных тестов на аФЛ больные АФС стратифицируются по следующим категориям: I — выявление более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; IIc — только аβ_2-ГП1. Для включения в число серологических маркеров АФС других показателей, таких как антитела к протромбину, комплексу протромбин–фосфатидилсерин, аннексину и др., требуются дальнейшие исследования, поскольку на сегодняшний день их значимость не доказана. Это относится и к IgA-аКЛ, IgA-аβ_2-ГП1 [4].

Среди главных тем ведущее место занимали серологические маркеры, обсуждались разновидности аутоантител и типы иммуноглобулинов. P. Meroni [5] подчеркнул, что аутоантитела являются значимым инструментом для подтверждения диагноза и классификации аутоиммунных заболеваний. Надежность и гармонизация их тестирования до сих пор остаются существенной проблемой. Внутренние разновидности аналитики и реагентов, так же как и гетерогенность техники, являются основной причиной расхождений результатов тестов. Снижение надежности тестирования аутоантител ведет к ошибкам в диагностике и связано с дополнительными затратами на подтверждающие тесты. Стандартизация лабораторных методов должна затрагивать все этапы исследований и определение аналитики, преаналитическую стадию, пути калибрации [5].

Патофизиологические аспекты АФС в настоящее время выяснены не полностью. P.G. de Groot [6] в докладе, посвященном патофизиологии АФС, подчеркнул, что АФС является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся тромбозом артериального и/или венозного русла, а также такими осложнениями, как потеря беременности в сочетании с наличием аФЛ. Ясно, что эти аутоантитела не направлены против негативно заряженных фосфолипидов, но они вместе с белками плазмы связывают такие фосфолипиды. Наиболее известным антигеном является белок плазмы крови β_2-ГП1. АФС – интригующий синдром; трудно понять, как присутствие аутоантител против β_2-ГП1 усиливает риск развития тромбоза и акушерской патологии (потери плода). Функции этого плазменного белка в организме известны недостаточно, так как те индивидуумы, у которых его нет, не имеют каких-либо фенотипических особенностей. Тем не менее эти аутоантитела, выделенные из крови больных АФС, в мышиных моделях являются причиной тромботических проявлений и акушерской патологии. Экспериментальные модели поддерживают гипотезу о необходимости «вторичного удара» для реализации тромботического потенциала у лиц с подобными аутоантителами. В экспериментальных работах *in vitro* и *in vivo* было показано, что β_2-ГП1 в комплексе с антителами может связывать и активировать различные клетки, включая эндотелиальные, моноциты, тромбоциты, т. е. клетки, участвующие в гемостатическом балансе. β_2-ГП1 после взаимодействия с антителами связывается с рецепторами, присутствующими на клеточной мембране, которые могут опосредовать передачу сигнала для реализации тромботического потенциала. В настоящее время идентифицированы различные рецепторы, которые могут служить медиаторами β_2-ГП1-индуцированной активации клеток. Интересно, что в моделях АФС на мышах наличие функционального или абсолютного недостатка большинства указанных рецепторов приводило к снижению тромбообразования. Вероятно, все эти рецепторы могут быть задействованы в развитии тромботических осложнений. Значение каждого из них в развитии артериального, венозного или плацентарного тромбоза, а также микроангиопатии *in vivo* не установлено. Не исключено, что *in vivo* клетки, участвующие в гемостазе, используют разные рецепторы для взаимодействия с β_2-ГП1. В большинстве исследований не обнаружено взаимосвязи между различными локализациями тромбозов и какими-либо специфическими рецепторами.

ВА – более значимый предиктор тромботических осложнений и потери беременности, чем изолированная позитивность по аКЛ и аβ_2-ГП1; наиболее высокий риск потери беременности имеют женщины с позитивностью ко всем трем видам антител. P. de Groot [7] рекомендует начинать диагностический поиск именно с исследования ВА и при его позитивности проводить определение остальных маркеров АФС. В 1983 г. Научный комитет по стандартизации Международного общества тромбозов и гемостаза (Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis – SSC ISTH) сформулировал основные принципы определения ВА, которые в дальнейшем неоднократно дополнялись и пересматривались [8–11]. Одновременно с ISTH проблемой стандартизации методов исследования ВА занимались еще несколько ведущих мировых гематологиче-

ских организаций – Британский комитет стандартов в гематологии [12] и Королевская коллегия патологов Австралии [13].

В ближайшем будущем под эгидой Института клинической лабораторной стандартизации (Clinical Laboratory Standardization Institute – CLSI) будут опубликованы новые методические рекомендации по правилам забора и хранения образцов крови, а также выполнению основных этапов теста на ВА (скрининговый тест, смешанный тест, подтверждающий тест, расчеты окончательных результатов) при различных методах проведения исследования и интерпретации результатов. Несмотря на общность принципов, сформулированных SSC и CLSI, между ними существует ряд различий (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями SSC для определения ВА используются только АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела (время свертывания с ядом). Это связано с тем, что АЧТВ и время свертывания с ядом являются наиболее часто используемыми тестами, результаты которых обладают наименьшей вариабельностью. Разбавленное протромбиновое время не рекомендуется применять из-за вариабельности реагентов тромбопластина, КВС – из-за низкой воспроизводимости; из-за отсутствия доступных коммерческих реактивов практически не используются другие змеиные яды. В соответствии с рекомендациями CLSI АЧТВ и время свертывания с ядом применяются в качестве скрининговых тестов первой линии, а для дальнейшей диагностики можно использовать и другие тесты [7].

Чтобы минимизировать вариабельность результатов АЧТВ, SSC в качестве активатора ВА рекомендует рассматривать только диоксид кремния, который обеспечивает максимальную чувствительность теста [14, 15]. Напротив, по данным CSLI, возможен любой активатор, так как конечный исход зависит от структуры фосфолипидов.

Эксперты SSC считают, что последовательность тестов (*скрининговый → смешанный → подтверждающий*), которая была представлена в первых трех опубликованных соглашениях этого комитета, не подлежит обсуждению. CLSI предлагает новую последовательность тестов: *скрининговый → подтверждающий → смешанный*. В данном случае отдается предпочтение распознаванию антителами фосфолипидов, избыток которых демонстрирует возможный дефицит факторов свертывания. Это и есть новая парадигма в тестах на ВА, предложенная CLSI. Новые рекомендации созданы на основе переработанных и дополненных классических рекомендаций SSC. Рекомендации также предписывают не выполнять изолированное исследование ВА и интерпретировать полученные данные только в комбинации с результатами иммуноферментного исследования (ИФИ) других аутоантител. Одним из нерешенных вопросов определения ВА остается уточнение оптимальной пороговой величины, которая свидетельствует, присутствует ли ВА в клинически значимой концентрации [7]. В докладе молодого сотрудника этой же лаборатории [16] были представлены результаты исследования ВА в тестах КВС и времени свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела у больных с частичным или полным дефицитом факторов свертывания крови и у 5 больных, получавших варфарин. Результаты исследования позволяют говорить об отсутствии необходимости выполнения подтверждающих тестов при исследовании ВА, поскольку значения названных выше фосфолипид-зависимых тестов свертывания были увеличены во всех случаях.

Для лабораторной диагностики АФС были предложены два новых иммунологических маркера: антитела к домену (Д) 1 β_2-ГП1 (аД1-β_2-ГП1) и антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ). Известно, что β_2-ГП1 состоит из пяти доменов. Существуют данные, что различные субпопуляции аβ_2-ГП1 могут обладать различным патогенетическим потенциалом. Антитела к Д4/5 были выявлены у пациентов с атеросклерозом, но не у больных с тромбозами. Антитела к Д1 ассоциируются с тромбозами и, следовательно, более специфичны для АФС [17–22].

Вопрос, являются ли аФС/ПТ серологическими маркерами АФС, остается открытым. аФС/ПТ часто выявляются при СКВ, не меняют уровень антигенов, активность протромбина, и их присутствие коррелирует с проявлениями АФС. Включая аФС/ПТ в число критериев АФС, мы можем достигнуть лучших диагностических результатов, более точной оценки риска тромбоза [2].

Таблица 1 Общие принципы определения волчаночного антикоагулянта, предложенные SSC ISTH и CLSI [7]

SSC	CLSI
Только АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела	Скрининговые тесты первой линии: АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела
Не рекомендуется использовать разбавленное протромбиновое время, КВС, другие змеиные яды	Не исключается использование данных тестов в качестве методов второй линии
Активатор АЧТВ: диоксид кремния (силика)	Без ограничений (любой)
Базовый интервал среднего значения ± 3 SD	Базовый интервал среднего значения ± 2 SD
Последовательность тестов: скрининговый → смешанный → подтверждающий	Последовательность тестов: скрининговый → подтверждающий → смешанный
Результаты выражаются в отношении к нормальной объединенной плазме	Результаты выражаются в качестве среднего значения базового интервала
Нет четких указаний	Подтверждающий тест не должен проводиться тем же методом, что и скрининговый
Нельзя использовать термин «сомнительный»	Разрешено использовать термин «неопределенный»
Используется термин «негативный»	Используется термин «не определяется»

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, КВС – каолиновое время свертывания.

V. Pengo [23] подчеркнул, часто классификационные критерии не соответствуют диагностическим. На практике диагноз АФС часто выставляется на основании только одного позитивного теста (остальные два либо не исследованы, либо негативны). По последним данным, изолированная позитивность по аКЛ (аβ_2-ГП1 и ВА негативны) не ассоциируется с тромбозами [24–26]. В докладе V. Pengo в связи с этим вновь предложены диагностические варианты АФС: достоверный, вероятный и маловероятный.

Было предложено выделить достоверный тромботический и/или акушерский АФС, диагноз которого может быть установлен при одновременном выявлении трех маркеров (ВА, IgG или IgM аКЛ >99 перцентилей, IgG или IgM аβ_2-ГП1 >99 перцентилей) и наличии доказанного венозного/артериального тромбоза и/или потери плода. В пользу достоверного АФС также свидетельствуют следующие факты: 1) возраст моложе 50 лет; 2) ничем не спровоцированный венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) либо ВТЭ в необычном месте или в микроциркуляторном русле; 3) патология на поздних сроках беременности (гибель плода, эклампсия/тяжелая преэклампсия или плацентарная недостаточность); 4) IgG-изотип аФЛ; 5) высокопозитивные аКЛ или аβ_2-ГП1 и стойко позитивный ВА.

Наличие двух типов аФЛ (IgG или IgM аКЛ >99 перцентилей и IgG или IgM аβ_2-ГП1 >99 перцентилей в одном и том же изотипе) и доказанного венозного/артериального тромбоза и/или потери плода служит основанием для верификации диагноза вероятного тромботического и/или акушерского АФС.

Маловероятный тромботический и/или акушерский АФС может быть диагностирован у пациентов с изолированной позитивностью по ВА, аКЛ или аβ_2-ГП1 (классификационные категории IIa, IIb и IIc) и с доказанным венозным/артериальным тромбозом и/или потерей плода. В данном случае исключению АФС способствуют: 1) возраст пациента старше 60 лет; 2) нестойкий ВА или низкопозитивные уровни аКЛ или аβ_2-ГП1; 3) наличие IgM-изотипа аФЛ. Клиническое значение низкопозитивных уровней аФЛ до настоящего времени остается неясным. Изолированная аКЛ-позитивность чаще диагностируется у пациенток с синдромом потери плода, но не у больных с тромбозами. Синдром потери плода и ВТЭ должны рассматриваться как отдельные единицы в единой когорте больных АФС. В группе пациентов с изолированной аФЛ-позитивностью необходимы дальнейшие исследования [23].

Современные представления о патогенезе АФС включают тромботические и нетромботические механизмы развития аФЛ-опосредованного поражения (табл. 2), и это позволяет обсуждать целый ряд новых потенциальных целей для лекарственных препаратов [27]:

– BlyS (стимулятор В-лимфоцитов),
– BAFF-R (рецептор фактора, активирующего В-клетки),
– взаимодействие аФЛ,
– активация комплемента,
– апоптоз клеток трофобласта,
– активация тромбоцитов,
– тканевый фактор,
– ФНОα,
– ИЛ3,
– sFlt-1 (растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа 1-го типа),
– естественные киллеры,

Таблица 2 аФЛ-опосредованные патогенетические механизмы [27]

Тромботические
• Ингибирование активности протеина С (вплоть до достижения резистентности к протеину С)
• Ингибирование активности кофактора протеина S / ингибирование активности антитромбина III
• Усиление экспрессии тканевого фактора в моноцитах и эндотелиоцитах
• Ингибирование ингибитора тканевого фактора / ингибирование активности тканевого активатора плазминогена
• Снижение синтеза простациклина эндотелиоцитов
• Повышение синтеза фактора Виллебранда
• Индукция активации и агрегации тромбоцитов
• Нарушение защитного экрана аннексина 5
• Ингибирование активности β_2-ГП1
• Снижение уровня тромбомодулина
• Усиление образования и доставки макрочастиц
• Синтез провоспалительных цитокинов
Нетромботические
• Недостаточная инвазивность трофобласта
• Нарастание апоптоза клеток трофобласта и снижение уровня человеческого хорионического гонадотропина β
• Повышение уровней фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1β, снижение уровня ИЛ3
• *In situ* классический и альтернативный пути активации комплемента
• Повышение уровней Fc- и C4-зависимых протеинов
• *In situ* выработка анафилотоксинов, особенно C3/C5a-индуцируемых нейтрофилов / активация моноцитов и гиперэкспрессия тканевого фактора
• Низкий уровень C3- и C4-компонентов комплемента в периферической крови
• Нарастание концентрации воспалительных клеток, особенно макрофагов, нейтрофилов и, возможно, децидуальных клеток – естественных киллеров (NK-клеток)

– toll-подобные рецепторы класса 4/7,
– R.O.S. (активные формы кислорода),
– захват и активация моноцитов/перитонеальных макрофагов,
– HLA-G,
– регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+FoxP3+)?
– HLA-C1/C2-NK-KIR?

В настоящее время для лечения АФС, в том числе и акушерского, зарегистрировано достаточно большое число препаратов (табл. 3), которое постоянно растет.

Обращают на себя внимание комплексный механизм действия фондапаринукса, его множественные патогенетические эффекты при АФС, что обусловливает преимущества препарата перед другими антикоагулянтами: уменьшение костимуляции антиген-презентирующих Т-клеток, инактивация С3/С4, блокирование расщепления комплекса фХа–С3, снижение апоптоза в трофобласте, активация процесса ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора [27].

V. Pengo [23] доложил о новом рандомизированном открытом проспективном исследовании эффективности и переносимости нового перорального антикоагулянта ривароксабана по сравнению с варфарином в первичной профилактике тромбозов у больных АФС, позитивных по всем трем классам аФЛ. Ривароксабан является ингибитором Ха-фактора, препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для профилактики как венозных, так и артериальных тромбозов. Было отмечено, что ривароксабан достоверно уменьшает риск геморрагического пропитывания при ишемическом инсульте, не требует лабораторного контроля и назначается один раз в день.

Критериями включения являются возраст 18–60 лет, наличие достоверного АФС согласно международным диагностическим критериям, позитивность по всем трем серологическим маркерам АФС, во избежание ложнопозитивного варианта, все сыворотки будут проходить контрольное реисследование аФЛ в независимой лаборатории (Центр тромбозов г. Падуя, Италия). К критериям исключения относятся:

– клиренс креатинина <30 мл/мин по Кокрофту,
– текущая или запланированная беременность,
– прием ингибиторов протеаз (по поводу синдрома приобретенного иммунодефицита) или системных антимикотиков,
– крупные оперативные вмешательства или травма в течение 30 дней до рандомизации,
– клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в течение 6 мес до рандомизации,
– хронические геморрагические нарушения любой этиологии.

Исследование запланировано на 4 года, пациенты могут быть включены в исследование в течение первых 2 лет. Промежуточный анализ будет проведен через 2 года с момента рандомизации первого пациента. Чтобы принять участие в исследовании, необходимо связаться с руководителем исследования. Начало исследования – январь 2014 г., конец исследования – декабрь 2017 г.

Новая возможная последовательность терапевтических решений для лечения рефрактерного акушерского АФС включает следующие шаги.

Шаг 1. Низкие дозы аспирина минимум за 4 нед до гестации. Начать применение НМГ как можно быстрее – на ранних сроках беременности и заменить эноксапарин на тинзапарин или фондапаринукс. Добавить витамин D.

Шаг 2. Шаг 1 + гидроксихлорохин или низкие дозы преднизолона (10–15 мг/сут).

Шаг 3. Шаг 1 + гидроксихлорохин + низкие дозы преднизолона и/или пентоксифиллин.

Шаг 4. Добавить ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб).

Шаг 5. Добавить ВВИГ.

Таблица 3 Влияние лекарственных препаратов на патогенетические механизмы при АФС

Эффекты при АФС	Препараты/молекулы	
↓ уровня свободных аФЛ	Гидроксихлорохин	Ритуксимаб, Белимумаб
↓ продукции аФЛ	НМГ / фондапаринукс/ВВИГ	
↓ костимуляции антиген-презентирующих Т-клеток		Абатацепт
↑ аннексин 5-экрана	Гидроксихлорохин	
Инактивация С3/С4	НМГ / фондапаринукс / гидроксихлорохин / ГК / ВВИГ	Экулизумаб
Блокирование расщепления комплекса фХа–С3	Фондапаринукс	
↓ агрегации тромбоцитов	Аспирин / гидроксихлорохин / дипиридамол	Абциксимаб
↓ апоптоза в трофобласте	НМГ / фондапаринукс	
↑ процесса ангиогенеза	Фондапаринукс / дипиридамол	
↓ экспрессии тканевого фактора	Фондапаринукс / дипиридамол / витамин D	Флувастатин / дефибротид / делазеп
Сокращение числа маточных NK-клеток	ГК / прогестерон / ВВИГ	
Блокирование ФНОα	Адалимумаб / пентоксифиллин / гидроксихлорохин	
Изменчивость Th1/Th2-клеток	ГК / гидроксихлорохин / пентоксифиллин	Флувастатин
Ингибирование Toll-like-рецепторов	Гидроксихлорохин / витамин D	

Примечание. НМГ – низкомолекулярные гепарины, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГК – глюкокортикоиды.

До начала применения в общей практике приведенные рекомендации должны пройти апробацию в клинических исследованиях, в которых необходимо стратифицировать пациентов по уровню витамина D в крови, числу NK-клеток, содержанию компонентов комплемента, а также классам аФЛ, что позволит более точно определить, какой конкретно препарат нужно добавить к схеме аспирин + НМГ [27].

Некритериальные проявления АФС. На сегодняшний день АФС-нефропатия (АФСН) относится к некритериальным проявлениям АФС и остается плохо диагностируемой. Вероятным объяснением может служить то, что у больных «первичным» АФС редко проводится биопсия почек; предполагается, что такие пациенты имеют большее число осложнений во время биопсии, и большинство исследований чаще сфокусировано на иммунокомплексных гломерулонефритах, чем на микроваскулопатии почек [28]. Однако для выбора тактики лечения биопсия почек имеет ведущее значение. Клинические синдромы вовлечения почек при АФС включают стеноз почечных артерий, тромбоз почечных вен, инфаркт почки, артериальную гипертензию (от умеренной до тяжелой), АФСН – микроциркуляторное вазоокклюзивное поражение (острое и хроническое), хроническая болезнь почек на всех стадиях, нарастающий сосудистый тромбоз аллотрансплантата.

При АФСН сосудистое поражение может быть острым – тромботическая микроангиопатия почек (фибриновые тромбы в клубочках) – и/или хроническим, таким как волокнистая гиперплазия интимы артерий, тироидизация канальцев, фокальная кортикальная атрофия, кортикальная ишемия/инфаркт (атеросклероз, интерстициальный фиброз, канальцевая атрофия, организовавшиеся тромбы с реканализацией или без нее). По результатам биопсии почек в 31% случаев имеется тромботическая микроангиопатия почек, в 75% – волокнистая гиперплазия интимы и в 62% – фокальная кортикальная атрофия. АФСН описана как при «первичном», так и при «вторичном» АФС на фоне СКВ, а также у аФЛ-позитивных пациентов с СКВ [29–31].

Диагноз акушерского АФС предполагает три ключевых момента [32]:

1) ассоциация аФЛ с патологией беременности и родов;

2) исходы беременности:

- *рецидивирующие потери плода* – две и более, ранние (до 13 нед), поздние (после 24-й недели); ассоциация потери беременности на поздних сроках с ВА; ассоциация с ВА гораздо больше, чем с любыми другими аФЛ; отсутствие взаимосвязи между аβ_2-ГП1 и синдромом потери плода на ранних сроках,
- *поздние акушерские осложнения* (преэклампсия, внутриутробная задержка роста, потеря плода на поздних сроках и отслойка плаценты);

3) некритериальные проявления.

Некритериальные проявления акушерского АФС делятся на две группы: клинические и лабораторные.

К *клиническим* некритериальным проявлениям относятся: два эпизода невынашивания, поздняя преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды на поздних сроках, две и более неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения. *Лабораторные* некритериальные проявления акушерского АФС включают:

- нестандартные аФЛ: антитела к аннексину 5, антифосфатидилсерину, аФС/ПТ или другие аФЛ,
- выявление аФЛ с промежутком <12 нед,
- аФЛ, выявленные однократно, особенно во время беременности,
- низкопозитивные аКЛ (<99 перцентилей).

Следует учесть, что все приведенные выше клинические, диагностические и терапевтические рекомендации носят предварительный характер.

Конфликт интересов – нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meroni P. The updating on the APS-action. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
2. Cervera R. APS in Europe: lessons from the «Euro-Phospholipid Project». Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999 Jul;42(7):1309–11. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7%3C1309::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-F.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295–306. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
5. Meroni P. The new initiatives on standardization. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
6. De Groot PG. APS pathophysiology; basic science and laboratory issues. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
7. De Groot PG. Standardization of APA-tasting, a bridge too far? Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
8. Green D, Hougie C, Kazmier FJ, et al. Report of the Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation: studies of the lupus anticoagulant. Thromb Haemost. 1983 Apr 28;49(2):144–6.
9. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. Thromb Haemost. 1991 Mar 4;65(3):320–2.
10. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. Thromb Haemost. 1995 Oct;74(4):1185–90.
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al.; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and

Haemostasis. J Thromb Haemost. 2009 Oct;7(10):1737–40. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x. Epub 2009 Jul 17.
12. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol. 2012 Apr;157(1):47–58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x. Epub 2012 Feb 8.
13. Wong RC, Adelstein S, Gillis D, Favaloro EJ. Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. Semin Thromb Hemost. 2005 Feb;31(1):39–48. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-863804.
14. Tripodi A, Biasiolo A, Chantarangkul V, Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity-purified immunoglobulin with LA activity. Clin Chem. 2003 Oct;49(10):1608–14. DOI: http://dx.doi.org/10.1373/49.10.1608.
15. Arnout J, Meijer P, Vermylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European Concerted Action on Thrombophilia (ECAT) survey using plasmas spiked with monoclonal antibodies against human beta2-glycoprotein I. Thromb Haemost. 1999 Jun;81(6):929–34.
16. Urbanus RT. Lupus anticoagulant measurement: to mix or not to mix. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
17. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2012 Dec;12(2):313–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.05.006. Epub 2012 May 28.
18. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. J Thromb Haemost. 2009 Nov;7(11):1767–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x. Epub 2009 Aug 19.
19. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. Blood. 2005 Feb 15;105(4):1540–5. Epub 2004 Oct 26. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-09-3387.
20. Iverson GM, von Mühlen CA, Staub HL, et al. Patients with atherosclerotic syndrome, negative in anti-cardiolipin assays, make IgA autoantibodies that preferentially target domain 4 of beta2-GPI. J Autoimmun. 2006 Dec;27(4):266–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2006.09.007. Epub 2006 Oct 31.
21. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, et al. Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost. 2002 Apr;87(4):599–605.
22. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, et al. Anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. Int Immunol. 2002 Jul;14(7):823–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxf043.
23. Pengo V. Classification criteria of thrombotic APS. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
24. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. Thromb Haemost. 2008 Oct;6(10):1693–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03121.x. Epub 2008 Aug 1.
25. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. Br J Haematol. 2002 Dec;119(4):1005–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03949.x.
26. Proven A, Bartlett RP, Moder KG, et al. Clinical importance of positive test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. Mayo Clin Proc. 2004 Apr;79(4):467–75. DOI: http://dx.doi.org/10.4065/79.4.467.
27. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. Management of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
28. Majdan M. Antiphospholipid syndrome nephropathy – diagnostic and management problems. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
29. Uthman I., Kamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. Semin Arthritis Rheum. 2006 Jun;35(6):360–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.01.001.
30. Tektonidou M. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)–APS nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2009 Jun;36(2–3):131–40. DOI: 10.1007/s12016-008-8112-z.
31. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010 Oct;25(10):3147–54. DOI: 10.1093/ndt/gfq356. Epub 2010 Jun 28.
32. Cohen H, Arachchillage D. Diagnosis of obstetric APS. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.

Проект заключения по итогам заседания Экспертной группы по изучению спондилоартритов в России (ЭкСпА)

31.01–1.02.2014 г. в Москве состоялось первое заседание ЭкСпА.

На заседании присутствовали: академик РАН Е.Л. Насонов (Москва) д.м.н. профессор В.В. Бадокин (Москва), к.м.н. А.Г. Бочкова (Москва), д.м.н. профессор О.В. Бугрова (Оренбург), к.м.н. А.А. Годзенко (Москва), д.м.н. профессор А.И. Дубиков (Владивосток), к.м.н. Т.В. Дубинина (Москва), к.м.н. О.Н. Иванова (Воронеж), к.м.н. С.А. Лапшина (Казань), к.м.н. И.П. Никишина (Москва), к.м.н. О.Б. Несмеянова (Челябинск), д.м.н. Э.Н. Оттева (Хабаровск), д.м.н. профессор Т.А. Раскина (Кемерово), д.м.н. профессор А.П. Ребров (Саратов), к.м.н. О.А. Румянцева (Москва), А.В. Ситало (Калуга), д.м.н. профессор А.В. Смирнов (Москва), д.м.н. профессор Ш.Ф. Эрдес (Москва).

С научным докладом о проблеме спондилоартритов в XXI в. выступил президент Ассоциации ревматологов России академик РАН Е.Л. Насонов, поддержавший создание ЭкСпА и необходимость проведения национальных многоцентровых исследований в данной области.

О состоянии проблемы спондилоартритов в регионах доложили А.И. Дубиков, О.Н. Иванова и О.Б. Несмеянова. Были заслушаны доклады об основных направлениях научных исследований по изучению спондилоартритов, проводимых и разрабатываемых в настоящий момент в России (В.В. Бадокин, А.Г. Бочкова, О.В. Бугрова, А.А .Годзенко, Т.В. Дубинина, С.А. Лапшина, Э.Н. Оттева, Т.А. Раскина, А.П. Ребров, О.А. Румянцева, Ш.Ф. Эрдес).

О создании, задачах и перспективах взаимодействия с общественными организациями пациентов говорил в своем выступлении президент МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» А.В. Ситало.

На заседании были обсуждены проект положения ЭкСпА, создание базы научной литературы по вопросам спондилоартритов. На этом же заседании, 31.01.2014 г., состоялись выборы председателя и секретаря ЭкСпА. На должность председателя ЭкСпА утвержден д.м.н. профессор Ш.Ф. Эрдес, а на должность секретаря ЭкСпА – к.м.н. Т.В. Дубинина.

По итогам заседания были приняты следующие решения:

1. Одобрен проект положения ЭкСпА.
2. Решено создать комиссию по терминологии спондилоартритов (ответственная к.м.н. А.Г. Бочкова).
3. Решено подготовить проект национальных рекомендаций по диагностике и ведению больных анкилозирующим спондилитом.
4. Решено создать российскую электронную научную библиотеку статей и других материалов по спондилоартритам отечественных авторов.
5. Решено разработать и создать регистр больных спондилоартритами.

Нина Николаевна Кузьмина (к 85-летию со дня рождения)

Весь трудовой путь профессора Н.Н. Кузьминой тесно связан с активной научной и практической деятельностью в детском отделении ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, где она проработала 55 лет – со дня его основания.

Нина Николаевна родилась в г. Раменское Московской области. После окончания средней школы в 1946 г. поступила на педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. И.В. Сталина и с отличием его окончила. С 1952 по 1958 г. была клиническим ординатором, а затем аспирантом на кафедре детских инфекций, где вплотную занялась проблемой ревматизма у детей.

С 1958 г. Нина Николаевна начала работать в Институте ревматизма АМН СССР, пройдя полный научных успехов и достижений трудовой путь от младшего научного сотрудника до профессора, руководителя детского отделения. В 1959 г. Нина Николаевна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Сердечно-сосудистые изменения при скарлатине в условиях ранней выписки из стационара и при лечении детей на дому», в 1975 г. – докторскую диссертацию «Первичный ревмокардит у детей». Сама являясь ученицей таких великих ученых-ревматологов, как А.И. Нестеров, В.А. Насонова, А.В. Долгополова, Нина Николаевна стала наставником большой плеяды молодых ученых, получивших образование в качестве специалистов в области детской ревматологии в стенах Института. Под непосредственным руководством Н.Н. Кузьминой подготовлено 13 кандидатов и докторов медицинских наук, при ее активном участии в качестве научного консультанта и оппонента защищено большое число докторских диссертаций. Н.Н. Кузьмина является автором около 500 научных публикаций как в отечественной, так и в зарубежной печати, ряда монографий. Всегда с доверием и уважением относясь к молодым ученым, большинство из которых продолжают работать в Институте, профессор Нина Николаевна Кузьмина стала одним из основоположников научной школы в российской педиатрической ревматологии. Н.Н. Кузьмина стояла у истоков больших международных исследований в детской ревматологии, результаты которых вошли в золотой фонд научных достижений мировой педиатрии и ревматологии.

Обладая высоким профессионализмом ученого, целеустремленностью, отличными организаторскими способностями, безупречными врачебными и человеческими качествами, Н.Н. Кузьмина успешно сочетает большую научную, клиническую, консультативную и педагогическую работу. Даже после перехода в 2009 г. с должности руководителя детского отделения на должность ведущего научного сотрудника, профессор Н.Н. Кузьмина не перестала быть идейным вдохновителем научной работы отделения, направляя исследовательский поиск на наиболее актуальные проблемы детской ревматологии, поддерживая новаторские идеи. Неоценимый труд педагога нашел свое отражение в высоком профессиональном мастерстве, с которым профессор Н.Н. Кузьмина проводит клинические разборы, научные конференции, выступает с лекциями и докладами как в стенах Института, так и в других учреждениях науки и здравоохранения. Она активно участвует в работе российских и международных симпозиумов и конгрессов, развивает тесные контакты с ревматологами Москвы, разных регионов России, стран СНГ и с зарубежными коллегами.

Много сил и энергии отдает Н.Н. Кузьмина общественной работе: она является членом президиума Российской ассоциации ревматологов, членом правления и председателем кардиоревматологической секции Московского общества педиатров, членом редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология». Более 10 лет являлась главным детским кардиоревматологом Москвы.

Высокие профессиональные и личные качества Н.Н. Кузьминой, добросовестное отношение к труду отмечены почетным знаком «Отличник здравоохранения» (1968), медалями «Ветеран труда» (1987) и «850-летие Москвы», почетными грамотами Министерства здравоохранения и Российской академии медицинских наук.

Она одна из первых награждена Премией им. академика В.А. Насоновой за выдающийся многолетний вклад в развитие научной и практической ревматологии, внедрение новейших достижений в области диагностики и лечения ревматических заболеваний у детей.

Коллектив ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, коллеги и ученики сердечно поздравляют дорогую Нину Николаевну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, неиссякаемой творческой энергии и многих лет плодотворной работы в ревматологии.

ПЕРЕДОВАЯ

Академик РАМН Валентина Александровна Насонова (к 90-летию со дня рождения) 3 (221)

Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л.
Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях 2 (98)

Решетняк Т.М.
Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее 1 (11)

Сигидин Я.А., Лукина Г.В.
К обобщенному анализу результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей 5 (476)

Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Лапшина С.А., Мясоутова Л.И., Румянцева О.А., Салихов И.Г.
Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита 6 (604)

Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Смирнов А.В.
Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита 4 (365)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.
Деструкция костной ткани при ревматоидном артрите: роль аутоантител 3 (267)

Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.
Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике 4 (368)

Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Денисов Л.Н.
Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата 5 (532)

Ананьева Л.П., Десинова О.В., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Юткина Н.Н., Волков А.В., Овсянникова О.Б., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.
Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии 5 (514)

Вакуленко О.Ю., Горячев Д.В., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф.
Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом 6 (671)

Владимиров С.А., Кудаева Ф.М., Барскова В.Г.
Остеопороз при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция 1 (34)

Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Кондратьева Л.В., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.
Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) 4 (391)

Гусева И.А., Панасюк Е.Ю., Сорока Н.Е., Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л., Губарь Е.Е., Федоренко Е.В., Гавва Т.Н., Цветкова Е.С., Логинова Е.Ю., Самаркина Е.Ю., Лукина Г.В., Трофимов Д.Ю., Насонов Е.Л.
Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом 4 (377)

Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Розвадовская О.С., Ельяшевич В.Я., Николаева М.Н.
Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом 1 (44)

Каратеев А.Е., Ермакова Ю.А., Березюк А.Н., Соловьева Е.С.
Метотрексат и ингибиторы протонной помпы – имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие? 6 (662)

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Гринева Г.И., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Авдеева А.С., Лопарева Е.В., Олюнин Ю.А., Лукина Г.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.
Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) 2 (117)

Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И.
Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов 4 (387)

Князева Л.А., Мещерина Н.С.
Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артриром 6 (666)

Коненков В.И., Королев М.А., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Убшаева Ю.Б.
Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия *ФРСЭ -2578 А/С* в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов с ревматоидным артритом 3 (240)

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Лучихина Е.Л., Пушкова О.В., Ахметова Е.М., Глазков А.А., Волков А.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Диагностическая значимость клинического осмотра и ультразвукового исследования энтезисов для раннего выявления псориатического и ревматоидного артрита (исследование РЕМАРКА) 5 (495)

Красненко С.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Смирнов А.В.
Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, ренгенографического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом 2 (149)

Купер Сайрус, Регинстер Жан-Ив, Шапурлат Роланд, Христиансен Клаус, Дженант Гарри, Беллами Николас, Бенсен Уильям, Наварро Федерико, Бадурски Янош, Насонов Евгений, Шевалье Ксавье, Сэмбрук Филип Н.
Эффективность и безопасность пероральной формы стронция ранелата при лечении остеоартроза коленного сустава: обоснование и дизайн рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 5 (481)

Левицки Адриан, Линдер Сара, ван Волленховен Рональд Ф.
Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки 3 (223)

Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Зелтынь А.Е., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Краснов В.Н., Насонов Е.Л.
Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите 3 (261)

Лучихина Л.В., Мендель О.А., Антонов Д.А.
Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава – отдаленные результаты 1 (28)

Маслянский А.Л., Иливанова Е.П., Романюк В.И., Решетняк О.В., Алексеева А.В., Лапин С.В., Джалалова И.Л., Мазуров В.И.
Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование 2 (126)

Михайлова А.Е., Захарова Р.Н., Эрдес Ш.Ф., Кривошапкин В.Г., Романова Т.А., Сидорова О.Л.
Синдром боли в нижней части спины в условиях поликлиники 3 (272)

Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В., Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Семенкова Е.Н., Фомин В.В., Гуляев С.В., Краснова Т.Н., Стрижаков Л.А., Янушкевич Т.Н., Панасюк В.В., Никифорова Н.В., Рощупкина С.В., Сорокин Ю.Д., Мешков А.Д., Дубровская Л.В., Жабина Е.С., Парфенова С.А., Кузнецова Е.И., Лопатина И.А.
Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевического стационара 2 (138)

Николов Н., Панчовска М., Коларов Зл.
Диагностика остеоартроза в первичном звене здравоохранения в Болгарии 5 (524)

Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н., Черкасова М.В., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.
Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артита 2 (111)

Носков С.М., Заводчиков А.А., Широкова К.Ю., Красивина И.Г., Лаврухина А.А.
Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки 2 (159)

Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Корсакова Ю.О., Конева О.А., Волков А.В., Глухова С.И.
Оценка ультразвукового сканирования легких у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких 3 (279)

Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В.
Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы 4 (398)

Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Булгакова Н.А.
Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов 3 (246)

Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И., Александрова Е.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л.
Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии 1 (38)

Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И., Александрова Е.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л.
Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии 2 (132)

Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И., Александрова Е.Н., Волков А.В.
Значение артросонографии для диагностики поражения плюснефаланговых суставов у пациентов с ревматоидным артритом 3 (255)

Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Александрова Е.Н., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.
Значение ультразвуковых индексов для оценки активности ревматоидного артрита и эффективности терапии тоцилизумабом 4 (383)

Осипянц Р.А., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И., Александрова Е.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л.
Оценка ультразвуковых критериев ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом 5 (500)

Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.
Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ) 2 (104)

Панчовска М., Николов Н., Фиркова Е., Коларов Зл.
Фибромиалгия – стоматологические аспекты 4 (396)

Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., Раскина Т.А., Королева М.А., Мурадянц А.А., Жугрова Е.С., Синенко А.А., Пешехонов Д.В., Сизиков А.Э., Ильина Н.А., Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Сороцкая В.Н., Большакова Т.Ю., Капустина Е.А., Виноградова И.Б., Алексеева Л.И., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.
Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») 2 (154)

Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новоселова Т.Е., Герасимов А.Н., Насонов Е.Л.
Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке 6 (646)

Протопопов М.С., Салихов И.Г., Якупова С.П., Лапшина С.А., Мясоутова Л.И., Абдракипов Р.З., Эрдес Ш.Ф.
Опыт применения ритуксимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом 1 (48)

Пчелинцева А.О., Панасюк Е.Ю., Рябицева О.Ф., Мазуров В.И., Салихов И.Г., Сизиков А.Э., Иванова О.Н., Сороцкая В.Н., Семагина О.В., Виноградова И.Б., Куликов А.И., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.
Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН) 6 (639)

Регинстер Жан-Ив, Бадурски Янош, Беллами Николас, Бенсен Уильям, Шапурлат Роланд, Шевалье Ксавье, Христиансен Клаус, Дженант Гарри, Наварро Федерико, Насонов Евгений, Сэмбрук Филип Н. , Спектор Тимоти Д. , Купер Сайрус
Эффективность и безопасность стронция ранелата в лечении остеоартроза коленного сустава: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 6 (623)

Руженцова У.Ю.
Микроциркуляторные нарушения при системной склеродермии – взаимосвязь с жесткостью сосудистой стенки 3 (275)

Сарапулова А.В., Теплякова О.В., Балуева О.Б.
Остеоартроз суставов кистей: к вопросу о качестве жизни и эстетическом дискомфорте 5 (526)

Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М.
Заболеваемость острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца, динамика летальных исходов в Тульской области (1991–2011) 3 (285)

Старкова А.С., Амирджанова В.Н., Панасюк Е.Ю., Насонов Е.Л.
Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом 6 (680)

Халилова Д.А., Назаров Б.Д., Саидов Ё.У., Зубайдов Р.Н.
Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клинико-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией 1 (21)

Цанян М.Э., Соловьев С.К., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Глухова С.И., Насонов Е.Л.
Цитокиновый профиль у больных системной красной волчанкой 5 (507)

Четина Е.В., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Анализ экспрессии генов в крови как дополнительный инструмент мониторинга терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом 6 (654)

Эрдес Ш.Ф., Балабанова Р.М.
Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам 2 (145)

Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. и руководители центров
Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России 1 (15)

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЕЙ

Алекберова З.С.
Болезнь Бехчета (лекция) 1 (52)

Ананьева Л.П.
Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция) 5 (539)

Белов Б.С., Егорова О.Н., Раденска-Лоповок С.Г.
Панникулиты в практике ревматолога (лекция) 4 (407)

Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита (лекция) 3 (290)

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е.
Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) 2 (163)

Эрдес Ш.Ф.
Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) 6 (686)

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т., Насонов Е.Л.
Мезенхимальные клетки костного мозга – перспективы использования при ревматических болезнях 1 (59)

Дыдыкина И.С., Веткова Е.С., Насонов Е.Л.
Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани 3 (296)

Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.
Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата 6 (696)

Корсакова Ю.Л., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.
Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита 2 (170)

Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю.
Ингибиция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний 4 (416)

Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л.
Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний 5 (545)

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г.
Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы 5 (569)

Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г.
Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре 6 (703)

Каратеев А.Е.
Шесть ножей в спину
ингибиторам протонной помпы 3 (332)

Лопарева Е.В.,
Раденска-Лоповок С.Г., Сигидин Я.А.
Необычный вариант множественного подкожного
нодулеза в ревматологической практике 1 (68)

Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.
Ацетилсалициловая кислота
в ревматологии: новые данные 5 (574)

Муравьев Ю.В.
Как же назначать фолиевую кислоту
при ревматоидном артрите в период
лечения метотрексатом 2 (201)

ОБЗОРЫ

Аникин С.Г., Алексеева Л.И.
Применение препаратов гиалуроновой кислоты
при остеоартрозе коленных суставов 4 (439)

Антелава О.А.
Паранеопластичский миозит.
Особенности дебюта, клинической картины,
течения, стероид-респонсивности 2 (181)

Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.
Системные проявления ревматоидного артрита 1 (76)

Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф.
Остеопороз у больных
анкилозирующим спондилитом 5 (553)

Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л.
Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) –
прорыв в возможностях противовоспалительной
терапии при подагре 4 (428)

Ищенко Д.А., Вельтищев Д.Ю.,
Лисицына Т.А., Алекберова З.С.
Клинико-патогенетическая взаимосвязь
болезни Бехчета и психических расстройств 5 (563)

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.
Метаболический синдром при ревматоидном артрите 3 (302)

Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н.,
Алексанкин А.П., Насонов Е.Л.
Гомеостаз В-лимфоцитов и направления
анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите 4 (432)

Четина Е.В.
Сигнальные пути нутриентов
и ревматические заболевания 3 (313)

Цанян М.Э., Александрова Е.Н.,
Соловьев С.К., Насонов Е.Л.
Антитела к C1q при системной
красной волчанке – биологический маркер
активности, предиктор развития нефрита
и неблагоприятного жизненного прогноза 1 (71)

ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ

Асеева Е.А., Амирджанова В.Н.,
Лисицына Т.А., Завальская М.В., Насонов Е.Л.
Качество жизни у больных
системной красной волчанкой 3 (324)

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л.
Современные методы оценки активности
системной красной волчанки 2 (186)

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Васильев В.И., Городецкий В.Р.,
Седышев С.Х., Логвиненко А.А.,
Пробатова Н.А., Павловская А.И.,
Елисеев М.С., Смирнов А.В., Фадиенко Р.Г.
Первичный миелофиброз
при ревматических заболеваниях 2 (205)

Васильев В.И., Логвиненко О.А.,
Седышев С.Х., Раденска-Лоповок С.Г.,
Родионова Е.Б., Александрова Е.Н., Пробатова Н.А.,
Кокосадзе Н.В., Сафонова Т.Н., Насонов Е.Л.
IgG4-связанное заболевание.
Клинические наблюдения 5 (578)

Васильев В.И.. Пробатова Н.А.,
Городецкий В.Р., Пальшина С.Г.,
Раденска-Лоповок С.Г., Сидорова Ю.В.,
Фадиенко Г.Р., Мухортова О.В., Насонов Е.Л.
Подкожная панникулит-подобная
Т-клеточная лимфома. Описание случая
и обзор литературы 3 (346)

Годзенко А.А., Бочкова А.Г.,
Мухортова О.В., Асланиди И.П., Бунчук Н.В.
Аортит при анкилозирующем спондилите:
возможности диагностики и лечения 4 (451)

Егорова О.Н., Белов Б.С.,
Пушкова О.В., Раденска-Лоповок С.Г.
Панникулиты: проблемы
дифференциальной диагностики 3 (341)

Егорова О.Н., Белов Б.С.,
Раденска-Лоповок С.Г., Пушкова О.В.,
Савушкина Н.М., Хренников Я.Б., Насонов Е.Л.
Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α
при идиопатическом панникулите Вебера–Крисчена 6 (721)

Елисеев М.С., Мукагова М.В.,
Смирнов А.Н., Раденска-Лоповок С.Г.,
Божьева Л.А., Барскова В.Г.
Атипичная подагра:
тофусное поражение позвоночника 5 (586)

Муравьев Ю.В., Гридина Г.И., Каратеев Д.Е.
Тромбоэмболия – неожиданная неблагоприятная
реакция, возникшая в период применения
ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба 3 (354)

Румянцева О.А., Бочкова А.Г.,
Соловьев С.К., Эрдес Ш.Ф.
Попытка преодоления вторичной
неэффективности инфликсимаба у больного
анкилозирующим спондилитом с помощью
плазмафереза (описание случая) 6 (725)

Сухих Е.Н., Симонова О.В., Немцов Б.Ф.
Случай остеопойкилии у пациентки
с системной склеродермией 3 (352)

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Балабанова Р.М., Кузьмина Н.Н., Эрдес Ш.Ф.
Ревматические заболевания у детей
и подростков Российской Федерации (2009–2010) 4 (446)

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Муравьев Ю.В.
Дозирование метотрексата
при лечении ревматоидного артрита 4 (456)

РОССИЙСКИЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В.
Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы 6 (609)

РЕВМООРТОПЕДИЯ

Liepe K., Крылов В.В.
Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов 6 (714)

Макаров С.А., Павлов В.П.
Перипротезное инфицирование после эндопротезирования тазобедренного сустава при ревматических заболеваниях 6 (711)

ЮБИЛЕЙ

Павлов В.П.
К 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Маргариты Георгиевны Астапенко 6 (729)

Зара Владимировна Хетагурова 2 (210)

Маргарита Михайловна Иванова 4 (471)

Андрей Анатольевич Баранов 4 (472)

НЕКРОЛОГ

Александр Владимирович Глазунов 6 (733)

Наталья Гавриловна Гусева 5 (599)

Прерванный полет (памяти Виктории Георгиевны Барсковой) 6 (734)

ИНФОРМАЦИЯ

Авдеева А.С., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.
Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12–15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита 5 (590)

Амирджанова В.Н.
Резолюция VI Съезда ревматологов России с международным участием (14–17 мая 2013 г., Москва) 4 (469)

Денисов Л.Н., Орлова Е.В.
Юбилейный конгресс Европейского общества по кальцификации тканей (European Calcified Tissue Society – ECTS 2013): итоги исследований в области заболеваний костной ткани за 50 лет 4 (460)

Насонов Е.Л.
Отчет о проведении VI Съезда ревматологов России с международным участием (14–17 мая 2013 г., Москва) 4 (466)

Премия имени профессора Э.Р. Агабабовой 3 (340)

Резолюция о создании Экспертной Группы по изучению Спондилоартритов (ЭГИСПА) при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 5 (598)

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЗА 2012 г. 1 (81)