

Ревматоидный артрит: исторические аспекты

Щендригин И.Н.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}

¹ООО «Центр ответственной ревматологии “Индукция”», Ставрополь; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 355029, Ставрополь, ул. Ленина, 417/3; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В историческом очерке представлены основные этапы развития научных представлений о ревматоидном артрите, начиная с середины XIX в. и до середины XX в., сведения об изучении его характерных клинических и инструментальных признаков, диагностических критериев, методов лекарственной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; исторический обзор; ревматоидный фактор; глюкокортикоиды.

Контакты: Иван Николаевич Щендригин; rhstav@yandex.ru.

Для ссылки: Щендригин ИН, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: исторические аспекты. Современная ревматология. 2023;17(2):116–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-116-124

Rheumatoid arthritis: historical aspects

Shchedrigin I.N.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹LLC Center for Responsible Rheumatology “Induction”, Stavropol; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹417/3, Lenina Street, Stavropol 355029, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The historical essay presents the main stages in the development of scientific views on rheumatoid arthritis, starting from the middle of the 19th century and until the middle of the 20th century, history of research of its characteristic clinical and instrumental signs, diagnostic criteria, methods of drug therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; historical overview; rheumatoid factor; glucocorticoids.

Contact: Ivan Nikolaevich Shchedrigin; rhstav@yandex.ru

For reference: Shchedrigin IN, Lila AM. Rheumatoid arthritis: historical aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):116–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-116-124

«Не зная прошлого, невозможно понять подлинный смысл настоящего и цели будущего».
 А.М. Горький

Среди заболеваний, характеризующихся поражением суставов, одна нозологическая форма заслуживает особого рассмотрения – ревматоидный артрит (РА). В настоящее время существует огромное число руководств, монографий, учебных пособий и других научных публикаций, посвященных вопросам диагностики и лечения РА. В данной статье нам хотелось бы остановиться на исторических аспектах изучения РА и тем самым воздать дань уважения выдающимся ученым прошлого, которые внесли неоценимый вклад в развитие учения о РА, а также попытаться проследить эволюцию взглядов на природу этого заболевания.

Представления ученых и клиницистов о природе и методах лечения большинства болезней внутренних органов непрерывно развиваются. Ряд болезней, которые преобладали в клинической практике в первой половине прошлого века, например ревматизм (острая ревматическая лихорадка), сейчас встречаются крайне редко, вместе с тем

другие патологии, такие как ВИЧ-инфекция, COVID-19, возникли и заняли важное место в клинической практике в последнее время. Поскольку наши взгляды на прошлое постоянно меняются, современные идеи могут придать иной оттенок хорошо знакомой проблеме. Свою задачу мы видим в попытке еще раз взглянуть на эволюцию представлений о РА.

К истории изучения РА обращались многие известные ревматологи, среди них С.Л. Short [1] и Е.Г. Вууатерс [2]. Г.О. Storey и соавт. проанализировали ранние случаи этого заболевания, описанные в Великобритании до 1876 г. [3]. Название «ревматоидный артрит» было предложено А.В. Garrod в конце 1850-х гг. [4]. Естественно, что многие пациенты с РА были описаны до того, как у болезни появилось «имя». Мы же попытаемся в общих чертах представить период от 1860-х гг. до наших дней. Решить, когда заканчиваются исторические времена в изучении РА и начинается совре-

менный этап, — непростая задача. Завершением исторического этапа можно считать конец 1950-х гг., поскольку в течение этого десятилетия были разработаны первые диагностические критерии РА. К 1960-м гг. было достигнуто общее согласие относительно названия РА, его распространенности в популяции, ключевых клинических признаков, общих вариантов и результатов лечения. Поэтому 1960 г., на наш взгляд, является определяющим для завершения описания исторического этапа в изучении РА.

«Имена» ревматоидного артрита: хронология

А.В. Garrod был одним из лидеров в области внутренней медицины Лондона Викторианской эпохи. Основным предметом его исследований являлась подагра. Клинический опыт, приобретенный А.В. Garrod в 40-х гг. XIX в. в Университетском госпитале, позволил определить мочевую кислоту как ключевой фактор развития этого заболевания [5]. Позже А.В. Garrod станет ведущим интернистом Лондона, в 1887 г. он будет посвящен в рыцари, а в 1890 г. назначен экстраординарным врачом королевы Виктории. В то время подагра была жизненно важной проблемой для состоятельных людей Лондона из-за высокого содержания сахара в традиционных продуктах питания, а также существующей практики хранения марочных вин в таре, в состав которой входил свинец [6].

Был ли А.В. Garrod первым, кто использовал термин «ревматоидный артрит»? Остаются сомнения. Тем не менее мы будем придерживаться существующей точки зрения, согласно которой именно он был автором данной дефиниции. Как указывал L. С. Parish [7], этот термин впервые появляется в записной книжке А.В. Garrod в 1858 г., что впоследствии было подтверждено его сыном [8]. А.В. Garrod писал: «...я не хочу множить количества новых названий, но не могу не желать, чтобы было найдено название для этой болезни, не поддерживающее связи ни с подагрой, ни с ревматизмом». В следующем году он использовал термин «ревматоидный артрит» в своей статье: «...возможно, название «ревматоидный артрит» отвечало требованиям описания болезни, подразумевающей воспалительное поражение сустава, по некоторым признакам сходное с ревматизмом, но существенно отличающееся от него» [4].

Следует отметить, что в те времена для описания РА использовались разные названия, в частности «ревматическая подагра» или «хронический ревматизм». Хотя термину «ревматоидный артрит» потребовалось несколько десятилетий, чтобы стать общепринятым, пациенты, которых наблюдал А.В. Garrod, по-видимому, страдали тем же недугом, который в настоящее время является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов.

Как следует из исторического обзора К.Д. Fraser [9], впервые подробное описание РА было выполнено в больнице Питье-Сальпетриер в Париже — приюте и лечебнице для пациентов с неизлечимыми заболеваниями. Первый документально подтвержденный случай РА был приведен в 1800 г. в докторской диссертации А.-Д. Landre-Beauvais. Итогом наблюдений за группой пациентов, находившихся в этой больнице, явился анализ 41 случая РА, представленный в докторской диссертации Charcot, который отметил, что заболевание выявлялось в 5% всех патологоанатомических вскрытий. Он подчеркнул волнообразное течение РА с ремиссиями и обострениями, а также проиллюстрировал свой труд изображениями типичной для РА деформации кисти.

В литературе, опубликованной после 1880 г., довольно часто встречаются описания заболеваний, напоминающих РА. G.O. Storey и соавт. [3] отмечают, что в те годы в больницы Старой Англии госпитализировали не так много пациентов с ревматическими заболеваниями и только в последней декаде XIX в. (в 1894 и 1895 гг.) появились формулировки диагнозов, указывающие на наличие у пациентов РА. Согласно данным многочисленных исследователей, это заболевание получило известность в Западной Европе только после 1800 г., однако некоторые авторы придерживаются другой точки зрения [10].

Любопытным подходом к изучению «прошлого» РА является исследование живописи того периода. Так, J. Dequeker [11] оценил состояние кистей рук персонажей на картинах представителей фламандской школы, написанных до 1700 г. Он предположил, что на пяти полотнах были изображены кисти с изменениями, характерными для РА. Однако J. Dequeker не нашел примеров РА на картинах художников итальянского Возрождения, что объяснял их меньшей детализированностью. Вместе с тем на известных полотнах Сандро Боттичелли «Рождение Венеры» (1486) и «Венера и Марс» (1487) мы можем наблюдать кисти и стопы персонажей с характерными изменениями. Несколько лет спустя J. Dequeker [12, 13] обнаружил еще две картины, которые, по его мнению, демонстрировали признаки РА (рис. 1–4). В ряде исследований было высказано предположение, что величайший мастер европейского барокко Питер Пауль Рубенс не только часто изображал руки с признаками РА, но и сам страдал этим заболеванием [14, 15].

Одним из методов изучения событий прошлого является палеопатология — наука о патологических изменениях растительных и животных организмов, обитавших на Земле в отдаленные времена. R.J. Woods и В.М. Rothschild [16, 17] представили подробный отчет о человеческих останках с признаками РА. Их наиболее детальное исследование включало описание 84 скелетов взрослых людей позднеархаического культурного периода (530–490 гг. до н. э.), найденных на побережье реки Теннесси в Северной Америке [18]. В костях были обнаружены патологические изменения, схожие с таковыми при РА и не несущие признаков, характерных для спондилоартритов. В последующем, основываясь на материалах изучения большого количества останков из разных мест, авторы предположили, что в древности РА был локализован в определенном географическом регионе [19]. Они не установили признаков РА в 63 археологических находках в окружающей первоначальную зону поисков местности, а также в районе пяти памятников Старого Света. Авторы также высказали предположение о развитии РА вследствие инфекции или аллергии.

Другие эксперты придерживались иной точки зрения. В частности, W.W. Buchanan [20] считал убедительной гипотезу о распространении РА в Новом Свете, а I. Leden и С. Arcini [21] указывали, что следы его существования в каменном веке найдены на территории современных Дании и Швеции, а также в период Древнего Рима и Средневековья в других частях Европы. P. Dièrre и соавт. [22] подчеркивали трудности диагностики РА по человеческим останкам, в то время как любой специалист может дать обоснованное заключение о пациенте, которого он осматривает. Проблема заключается в сложности интерпретации результатов, содержащихся в отчетах о РА в древности.



Рис. 1. Боттичелли Сандро: Рождение Венеры, 1486 г. Флоренция, галерея Уффици. Можно видеть атрофию межкостных мышц, деформацию плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов. Здесь и на рис. 2: стрелками показана припухлость в области голеностопного сустава и измененная кисть

Fig. 1. Sandro Botticelli: The Birth of Venus, 1486 Florence, Uffizi Gallery. You can see atrophy of the interosseous muscles, deformation of the metatarsophalangeal and proximal interphalangeal joints. Here and in Fig. 2 arrows show swelling in the ankle joint and hand deformity

Ревматоидный артрит в конце XIX–XX в.

В викторианскую эпоху у врачей оставались значительные сомнения в том, какие именно пациенты страдают РА. Так, в 1880 г. W.M. Ord [23] писал о существовании множества синонимов РА. Он предположил, что РА — это стойкое или прогрессирующее воспаление одного или нескольких суставов, которое не является ревматическим, подагрическим или «золотушным», приводящее к атрофическим изменениям в суставных хрящах, а также к гипертрофическим изменениям в синовиальной оболочке и прилегающих к ней надкостнице и хряще. Клиницистам того времени далеко не всегда удавалось дифференцировать РА от ревматической лихорадки или урогенных артритов [24].

A.V. Garrud [25] был убежден, что РА возникает из-за изменений в центральной нервной системе. При анализе 500 случаев заболевания он отметил гипотрофию мышц, снижение сухожильных рефлексов и чувствительности, однако признаки РА имелись не у всех пациентов.

К 1890-м гг. описания РА стали более приближенными к современным. Так, A.V. Vrabason [26], который работал в

Королевской бальнеологической больнице в Бате (Англия), сообщил о 100 случаях РА с полиартикулярным поражением кистей и стоп, которые наблюдались преимущественно у женщин.

В первой половине XX в. еще сохранялась неопределенность в отношении того, как классифицировать РА. В 1935 г. и позже эксперты включали ряд инфекционных артропатий и болезнь Стилла у детей в группу РА [27]. Следовательно, даже при проведении крупных исследований с участием 1000 пациентов с хроническим артритом, о которых в 1945 г. сообщили E. Fletcher и E. Lewis-Faning [28], трудно было определить, сколько из этих пациентов соответствовало бы современным критериям РА.

Вместе с тем в первые три десятилетия XX в. были установлены два ключевых клинических признака РА. Первым из них был характер рентгенологических изменений. Так, в 1912 г. R. Morton [29] указал на наличие сужения суставных щелей и эрозий суставов кистей при РА. В статье, появившейся в «Британском медицинском журнале», он описал «эрозии суставных концов фаланг», отметив при этом, что «...эти эрозии могут присутствовать при остеоартрите, но общее правило остается в силе...» (эрозии — признак РА). К 1930-м гг. было доказано рентгенологическое прогрессирование РА [30], а к 1940-м гг. появились предположения о возможно обратимом характере рентгенологических изменений [31].

Вторым признаком было выявление ревматоидных узелков. В 1930 г. M.H. Dawson и R.H. Boots [32] представили их подробную характеристику и гистологический анализ, совпадающий с современными представлениями. В клинической практике этих авторов ревматоидные узелки встречались почти у 20% пациентов.

К концу 1940-х гг. клиническое течение РА было уже хорошо описано, и это описание в целом совпадало с нашим нынешним пониманием данного заболевания. Так, в 1948 г. C.L. Short и W. Bauer [33] сообщили о 300 случаях РА у пациентов, госпитализированных в Массачусетский госпиталь в 1930–1936 гг. На фоне стандартной (для того времени) терапии у 53% пациентов наступило улучшение, а у 15% — ремиссия. Было отмечено, что ремиссия наблюдалась у 37% больных в течение первого года заболевания и только у 5% больных с более длительным анамнезом РА, а обострение после первоначального улучшения развилось у 46% пациентов. Позже, в 1957 г., была опубликована монография C.L. Short и соавт. [34] с более подробной характеристикой пациентов, в которой были выделены исходные благоприятные прогностические факторы, включая мужской пол, возраст до 40 лет, небольшую длительность симптомов и первоначальное

одностороннее поражение суставов. В 1964 г. С. L. Short [35] опубликовал интересное примечание к этой серии случаев. Он отметил, что у 23 (9%) из 250 наблюдавшихся пациентов была достигнута устойчивая клиническая ремиссия, продолжавшаяся в среднем 22 года, хотя они получали только стандартное поддерживающее лечение; у 17 из них начало артрита было острым, у 6 – постепенным.

Другое крупное обсервационное исследование было проведено J. J. Duthie и соавт. [36–38], которые проанализировали истории болезни 307 пациентов, поступивших в ревматологическое отделение больницы в Эдинбурге в 1948 по 1951 г. в связи с активным заболеванием или суставными деформациями, требующими коррекции. Согласно полученным данным, у 60% больных первоначально наступило улучшение, у 16% заболевание прогрессировало быстро, у 39% – медленно, у 44% наблюдались эпизодические ремиссии и обострения. В итоговом отчете, опубликованном в 1964 г., были приведены ретроспективные данные (наблюдение 275 пациентов в течение 9 лет): 32 больных покинули Шотландию или контакт с ними был потерян, 75 умерли, у 77 развилась тяжелая инвалидизация (более половины всех больных!), и только 15% избежали стойкой утраты трудоспособности.

В 1962 г. С. Ragan и E. Farrington [39] опубликовали данные ретроспективного анализа течения РА у 500 пациентов добровольных больниц Нью-Йорка, у которых заболевание было диагностировано по крайней мере двумя врачами. Пациенты наблюдались в течение 16 лет. При первом осмотре только 18% из них были инвалидами средней или тяжелой степени, но через 16 лет эта доля увеличилась до 55%.

После выявления ревматоидного фактора (РФ) его внедрение в диагностику РА происходило постепенно, на протяжении почти 30 лет. В 1961 г. С. Ragan [40], ретроспективно проанализировав сущность серопозитивности по РФ, высказал мнение об инфекционной этиологии РА. По мнению R. L. Cecil и соавт. [41], одной из причин развития РА могла быть стрептококковая инфекция, аналогично ревматической лихорадке, хотя в конечном счете авторы от этой точки зрения отказались. Тем не менее стало понятно, что сыворотка крови пациентов с РА может агглютинировать определенные штаммы стрептококков.

Следующим шагом было исследование E. Waaler [42], который обнаружил, что сыворотка крови пациента с РА ингибировала гемолиз эритроцитов барана, а также вызывала их заметную агглютинацию. Это исследование было

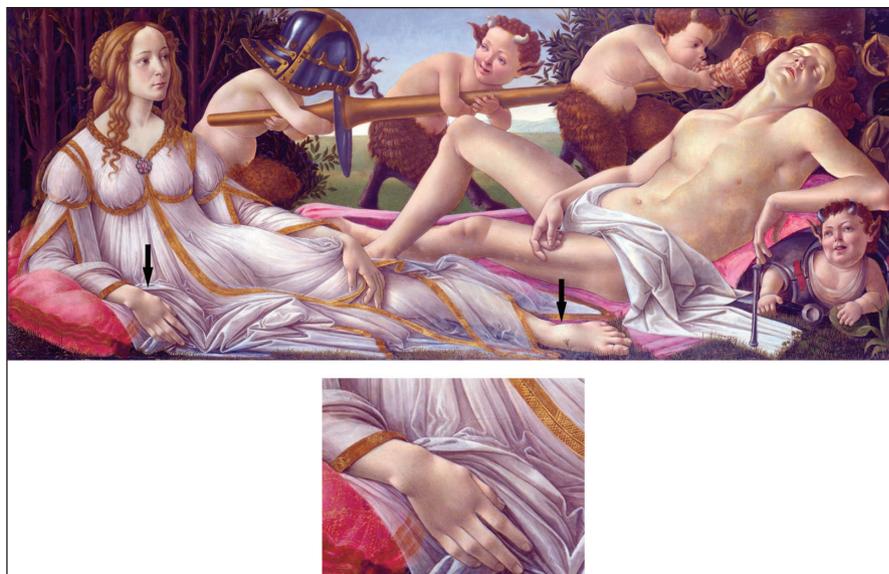


Рис. 2. Боттичелли Сандро: Венера и Марс, 1487 г. Флоренция, галерея Уффици. Наблюдаются атрофия межкостных мышц, деформация плюснефаланговых, проксимальных межфаланговых и лучезапястного суставов
Fig. 2. Sandro Botticelli: Venus and Mars, 1487 Florence, Uffizi Gallery. There is atrophy of the interosseous muscles, deformation of the metatarsophalangeal, proximal interphalangeal and wrist joints

опубликовано в 1940 г., однако его результаты не привлекли должного внимания, возможно, из-за царившего в тот год в науке потрясения в связи началом Второй мировой войны.

В конце 1940-х гг. лаборантка, работавшая под руководством профессора N. M. Rose в Колумбийском университете, проводила исследования с риккетсиями. Во время работы она получила заражение и на этапе выздоровления использовала собственную сыворотку в тестах для диагностики риккетсиоза. Оказалось, что ее сыворотка крови агглютинировала сенсibilизированные эритроциты барана. Поскольку эта сотрудница также страдала РА, было принято во внимание, что агглютинация могла быть вызвана ревматической патологией. Последующие исследования показали, что сыворотка многих па-



Рис. 3. Неизвестный художник: Искушение св. Антония, конец XV – начало XVI в. Эскориаль, Мадрид. Видна деформация лучезапястного сустава (стрелка)
Fig. 3. Unknown artist: Temptation of St. Anthony, late 15th – early 16th century. Escorial, Madrid. Visible deformity of the wrist joint (arrow)



Рис. 4. Якоб Джорданс: *Семья художника*, 1621 г. Прадо, Мадрид. Отмечается деформация пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов

Fig. 4. Jacob Jordaens: *The artist's family*, 1621 Prado, Madrid. Deformation of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints

циентов с РА вызывала агглютинацию эритроцитов барана, сенсibilизированных сывороткой кролика. Эти результаты в последующем привели к разработке известной тест-системы для определения РФ (реакция Waaler–Rose) [43].

Существовали также две ранние модификации тестов для определения РФ. Так, G. Heller и соавт. [44] использовали человеческий гамма-глобулин для сенсibilизации эритроцитов барана, а С.М. Plotz и J.M. Singer [45] применили вместо эритроцитов частицы латекса. При использовании латекс-теста положительные результаты определялись у 71% пациентов с РА, т. е. данный метод был потенциально более чувствительным, чем тест агглютинации эритроцитов барана.

В течение следующего десятилетия определение РФ с использованием ранее указанных методик в различных модификациях стало рутинным. Многочисленные публикации свидетельствовали о том, что серопозитивность по РФ наблюдалась у 70–90% пациентов с РА. Вместе с тем положительные результаты были отмечены менее чем у 5% пациентов с другой патологией, включая системную красную волчанку (СКВ) с поражением суставов, остеоартрит и т. д. [46]. Хотя природа РФ, его роль в патогенезе РА, а также связь с другими заболеваниями оставались не до конца изученными, реакция Waaler–Rose и латекс-тест для определения РФ стали общепринятыми в широкой клинической практике.

Важно отметить, что профессор А.И. Сперанский, в 1975–2000 гг. заместитель директора Института ревматизма АМН СССР (затем Институт ревматологии РАМН, ныне ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»), руководитель лаборатории клинической иммунологии, являлся экспертом проводимых в нашей стране под эгидой ВОЗ исследований по воспроизводимости и стандартизации РФ с использованием реакции Waaler–Rose. На основании результатов этой работы в 1972 г. приказом Министерства здравоохранения СССР была утверждена и внед-

рена в клиническую практику разработанная им методика определения РФ (латекс-тест в модификации Сперанского), что позволило на ближайшие 15 лет обеспечить лабораторные учреждения нашей страны латекс-реагентом.

Постоянное увеличение объема объективной информации о РА настоятельно требовало разработки его диагностических признаков. Это продемонстрировали и данные североамериканского опроса пациентов, страдавших артритом, который был проведен в Питтсбурге [47]. Было опрошено 10 тыс. человек и выявлено 372 пациента, у которых имелось ревматическое заболевание, но только каждый 8-й из них соответствовал «классическому» описанию ревматической патологии. Авторы сделали вывод о необходимости создания согласованных диагностических (классификационных) критериев РА.

На следующий год после этой публикации, в 1956 г., комитет American College of Rheumatology (ACR) предложил диагностические критерии РА [48], которые были основаны на клиническом опыте членов коллегии, результатах питтсбургского опроса и анализе 332 случаев, представленных специалистами из 19 американских центров. Были согласованы 11 критериев и список из 19 исключений. РА считался «определенным», если пациент соответствовал не менее 5 критериям и имел симптомы поражения суставов в течение 6 нед, и «вероятным», если пациент соответствовал не менее 3 критериям, а продолжительность суставных симптомов составляла не менее 4 нед.

Большинство из этих критериев остаются актуальными и сегодня, включая утреннюю скованность, боль и припухлость суставов, симметричность поражения, подкожные узелки, положительный тест на РФ и эрозии на рентгенограммах. Три из предложенных критериев (анализ синовиальной жидкости на муцин, а также биопсия синови и ревматоидных узелков) уже не применяются. Некоторые признаки РА, такие как усталость, хотя и были клинически значимыми, считались слишком неспецифичными для включения в число диагностических критериев. ACR также предложила дополнительную категорию «возможного» РА, основанную на довольно расплывчатых признаках. Хотя это положение и представляло интерес, в последующем оно широко не использовалось.

После уточнения клинических особенностей РА возрос интерес к изучению его эпидемиологии. Работа в этом направлении началась еще в 40-х гг. XX в., но эпидемиологические исследования РА посредством подворных обходов стали более активно проводиться только в 1950-х гг. Так, масштабное эпидемиологическое исследование проходило в городе Ли на севере Англии (графство Большой Манчестер). J.H. Kellgren и соавт. [49] изучили информацию о 3515 лицах мужского и женского пола в возрасте старше 15 лет, которые были опрошены социальными работниками в течение 1949 и 1950 гг. Более 1400 жителей предъявляли суставные жалобы,

и 1309 в последующем были обследованы. Согласно полученным данным, 34% женщин и 31% мужчин имели ревматические симптомы в предыдущие 5 лет, у 109 из них диагностирован РА, подавляющее большинство этих пациентов были старше 50 лет.

Аналогичная публикация о результатах обследования населения в Нидерландах была представлена в 1954 г. J.J. de Blecort [50]. Автор проанализировал данные 3378 лиц старше 14 лет из четырех деревень на севере Нидерландов и обнаружил ревматические проблемы у 621 (18%) из них, при этом РА диагностирован у 32 (0,8%). Методы диагностики РА в статье подробно не приводятся.

Спустя 2 года была опубликована работа J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [51], включавшая данные обследования 537 жителей города Ли (Великобритания) 50–59 лет, у которых были выявлены суставные симптомы, с подробной характеристикой клинико-лабораторных и рентгенологических показателей у 350 из них. При повторном обследовании через 5 лет клинические признаки «тяжелого РА», характеризовавшегося костными эрозиями на рентгенограммах и серопозитивностью по РФ, наблюдались у 1,5% мужчин и 3% женщин.

В другом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Северной Англии, описывались пациенты с «доброкачественным» полиартритом [52]. Из 745 опрошенных полиартрит в прошлом имелся у 5% мужчин и 7% женщин. Авторы сделали вывод о том, что «доброкачественный» полиартрит встречается гораздо чаще, чем тяжелый РА.

Североамериканское эпидемиологическое исследование, которое проходило в Питтсбурге, включало стратифицированную случайную выборку из 798 человек старше 14 лет (89% пациентов были опрошены и 60% обследованы) [53]. Это было первое исследование, в котором использовались согласованные критерии ACR для выявления «определенного» или «вероятного» РА. Было показано, что 2,7% населения старше 14 лет страдало этими вариантами РА, еще у 11% лиц был установлен «возможный» РА. Кроме того, были выявлены заметные гендерные различия: «определенный» или «вероятный» РА имелся у 4,7% женщин и только у 0,6% мужчин.

Ревматоидный артрит: терапевтические аспекты

Лечение больных РА в конце XIX в. включало в основном диету и физиотерапевтические процедуры: гидротерапию, гальванические ванны, сухой массаж и др. [54]. В 1909 г. R. Jones [55] указал на потенциально важную роль хирургических методов в лечении РА. Вместе с тем симптоматическая медикаментозная терапия ревматических заболеваний салицилатами, а затем и аспирином разрабатывалась с 1870-х гг. [56, 57]. Эти лекарственные средства продолжали широко использоваться и в середине XX столетия [58]. Следует подчеркнуть, что в имеющихся исторических отчетах не всегда проводилось четкое различие между ревматической лихорадкой, РА и другими формами артрита, а наиболее употребимым был термин «острый ревматизм». К 1960 г. для контроля боли при РА стали применяться и другие лекарственные средства, включая фенилбутазон, парацетамол, кодеин, хотя аспирин сохранял важное место в лечении РА [59].

Во второй половине 1920-х гг. во Франции J. Forestier [60] предложил использовать для лечения РА инъекции

препаратов золота, и к 1934 г. это лечение получили уже более 500 пациентов. Обоснованием для такой терапии явилось то, что соли золота оказались эффективными при туберкулезе, а РА, как считалось, имел с ним некоторое этиопатогенетическое сходство (предполагалась инфекционная природа РА). J. Forestier описал преимущества еженедельных внутримышечных инъекций миокризина у больных РА: уменьшение боли, отечности суставов и снижение СОЭ. Он также отметил и возможные побочные эффекты при использовании солей золота со стороны почек, кожи и желудочно-кишечного тракта.

В последующем было проведено множество наблюдательных исследований с включением пациентов из Англии и Северной Америки [61, 62], в которых авторы обращали внимание на токсичность препаратов золота, в том числе серьезные гематологические побочные эффекты, их относительную эффективность, но также и на особые преимущества, наблюдаемые у пациентов с ранними стадиями заболевания. За серией случаев последовали два исследования, сравнивавших инъекции солей золота с неактивной терапией (группа контроля). О результатах первого исследования, в ходе которого 110 пациентов получали лечение и затем наблюдались в течение 12 мес, сообщил T.N. Fraser [63] в 1945 г. Во втором исследовании (Empire Rheumatism Council) [64] приняли участие уже 200 пациентов, которых наблюдали в течение 18 мес. Оба исследования предоставили доказательства того, что инъекции препаратов золота были более эффективными, чем неактивная терапия, но одновременно вызывали и больше побочных эффектов. Они ознаменовали эпоху, когда инъекции препаратов золота начали широко использоваться в клинической практике, хотя по-прежнему существовали опасения из-за их потенциальной токсичности. Следует отметить, что в те годы не все ревматологи использовали инъекции препаратов золота, однако в последующем на несколько десятилетий они заняли прочное место в качестве компонента стандартной терапии РА.

В 1950-х гг. были проведены предварительные исследования трех других болезнью-модифицирующих препаратов – метотрексата [65], хлорохина [66] и сульфасалазина [67]. Препарат-предшественник метотрексата – аминоптерин – был впервые назначен 6 пациентам в виде ежедневного приема курсом на 21 день [65]. У большинства пациентов наблюдалось улучшение, которое сохранялось некоторое время и после прекращения лечения. Также были получены данные об улучшении состояния у одного больного с сопутствующим псориазом. Однако, несмотря на появившийся интерес к применению аминоптерина, а затем и метотрексата, прошло несколько десятилетий, прежде чем препарат начал широко назначаться при РА.

Применение противомаларийных препаратов при РА последовало за более ранними сообщениями об их эффективности при СКВ. Первым препаратом из этой группы был мепакрин, однако он вызывал депигментацию кожи. Данное обстоятельство привело к замене мепакрина хлорохином, и дальнейшие исследования были сосредоточены уже на использовании гидроксихлорохина, который, как считалось, вызывал меньше побочных реакций.

В 1930–1940-х гг. предпринимались попытки синтезировать эффективное средство для лечения РА, сочетающее в себе терапевтические свойства салицилатов и сульфаниламидов. Результатом такой работы стало создание N. Svartz

[67] сульфасалазина. Использование сульфаниламидов также отражало существовавшее представление о том, что РА имеет инфекционную основу. В частности, N. Svartz [67] были представлены положительные результаты лечения РА сульфасалазином, однако они противоречили данным R.J. Sinclair и J.J. Duthie [68], которые не наблюдали каких-либо преимуществ этого препарата. Оглядываясь назад, можно предположить, что причиной такого противоречия было то, что пациентам назначали короткий курс сульфасалазина в высоких дозах, а ответную реакцию оценивали спустя значительное время после прекращения терапии. Полученный отрицательный результат привел к тому, что дальнейшее изучение эффективности этого препарата было отложено на многие годы.

Открытие и внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) является одной из наиболее важных и увлекательных страниц в истории лечения РА и ревматологии в целом. События, положившие начало клиническим исследованиям P.S. Hench и его коллег, а также влияние открытия ГК на развитие фармацевтической промышленности, подробно описаны [69–72].

Осенью 1948 г., после нескольких десятилетий исследований, проводившихся компанией Merck&Co, небольшое количество кортизона стало доступно для клинического использования. Впервые кортизон был применен в клинике Мейо профессором P.S. Hench у 28-летней пациентки с тяжелым РА, не поддававшимся традиционному лечению. Ей были назначены внутримышечные инъекции кортизона в дозе 100 мг курсом в несколько дней. Уже на 2-й день отмечалось значительное улучшение самочувствия, а на 3-й день – регресс практически всех симптомов. Столь успешный опыт побудил P.S. Hench и его коллег провести подобную терапию еще 14 пациентам со среднетяжелым и тяжелым РА. Эти данные были опубликованы в материалах клиники Мейо в апреле 1949 г. [73]. Все больные на фоне применения кортизона отмечали заметное улучшение.

Очень быстро кортизон начали использовать и для лечения других ревматических заболеваний, включая ревматическую лихорадку и СКВ. Наряду с выраженным терапевтическим эффектом, исследователи наблюдали и многочисленные побочные реакции, связанные с гормональной терапией, включая изменения кожи, эйфорию, задержку жидкости и гипергликемию [74]. Однако эффект кортизона в отношении клинических симптомов ревматических заболеваний был настолько революционным, что в 1950 г. P.S. Hench, E.C. Kendall вместе с T. Reichstein из Швейцарии,

который занимался изучением гормонов надпочечников, были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Вскоре корпорацией «Шеринг» были синтезированы новые, более эффективные глюкокортикоидные препараты, в частности метакондралон и метакортандрацин, которые впоследствии стали известны как преднизон и преднизолон [75]. Они обладали не только более высокой терапевтической эффективностью, но и приводили к меньшей задержке соли и жидкости [76]. Спустя некоторое время были разработаны и другие препараты из этой группы – метилпреднизолон, триамцинолон и дексаметазон [77]. Клиническая эффективность кортизона, преднизона и преднизолон впоследствии была оценена в многочисленных клинических исследованиях [78–80].

Изучение преимуществ ГК при РА сопровождалось также оценкой их побочных реакций [81–84]. Вместе с тем положительный баланс мнений экспертов в пользу ГК способствовал их широкому использованию в клинической практике, несмотря на растущие опасения, связанные с потенциальными рисками такого лечения. После того как появились эффективные альтернативные терапевтические стратегии, показания к назначению ГК при РА были несколько сужены и разработаны четкие рекомендации по длительности их применения и суточным дозам.

Вместо выводов

Столетие, прошедшее между определением А.В. Гаррод РА как отдельной нозологической формы и созданием M.W. Ropes и соавт. диагностических критериев заболевания, сопровождалось значительным прогрессом в понимании его природы и подходов к терапии. Большая часть исследований в те годы была сосредоточена на изучении природы РА, его клинической картины и методов терапии. Хотя в 1950-е гг. были достигнуты значительные успехи в лечении РА, ни один из терапевтических подходов того времени сегодня практически не используется. Разработка классификации и диагностических критериев РА, стратегии «Тreat-to-target», широкое внедрение в клиническую практику метотрексата, других традиционных базисных противовоспалительных препаратов, а также генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ («малых молекул») в корне изменили тактику ведения таких пациентов. Вместе с тем без изучения истоков, колоссального вклада наших предшественников трудно оценить нынешние достижения в диагностике и лечении РА.

Надеемся, эта статья будет полезна как для опытных клиницистов, так и для наших молодых коллег.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. А.В. Гордееву за ценные рекомендации, которые были даны им при подготовке иллюстраций к настоящей публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1974 May-Jun;17(3): 193-205. doi: 10.1002/art.1780170302.
- Bywaters EG. Historical aspects of the aetiology of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27 Suppl 2:110-5. doi: 10.1093/rheumatology/xxvii.suppl_2.110.
- Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Sep;53(9):557-60. doi: 10.1136/ard.53.9.557.
- Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly; 1859.
- Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). *Rheumatology (Oxford).* 2001 Oct;40(10): 1189-90. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1189.
- Rivard C, Thomas J, Lanaspas MA, Johnson RJ. Sack and sugar, and the aetiology of gout in England between 1650 and 1900. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Mar;52(3): 421-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes297. Epub 2012 Nov 21.
- Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1963 Apr;6:138-58. doi: 10.1002/art.

- 1780060206.
8. Garrod AE A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid arthritis. Philadelphia: Blakisto; 1890.
9. Fraser KJ. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1982 Aug;41(4):335-43. doi: 10.1136/ard.41.4.335.
10. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):751-7.
11. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *Br Med J.* 1977 May 7;1(6070):1203-5. doi: 10.1136/bmj.1.6070.1203.
12. Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th-century painting of the Flemish-Dutch school. *JAMA.* 1992 Jul 8;268(2):249-51.
13. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis.* 1992 Apr;51(4):561-2. doi: 10.1136/ard.51.4.561.
14. Appelboom T, de Boelpepe C, Ehrlich GE, Famaey JP. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1981 Feb 6;245(5):483-6.
15. Appelboom T. Hypothesis: Rubens — one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th-17th century? *Rheumatology (Oxford).* 2005 May;44(5):681-3. doi: 10.1093/rheumatology/keh252.
16. Woods RJ, Rothschild BM. Population analysis of symmetrical erosive arthritis in Ohio Woodland Indians (1200 years ago). *J Rheumatol.* 1988 Aug;15(8):1258-63.
17. Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science.* 1988 Sep 16;241(4872):1498-501. doi: 10.1126/science.3047874.
18. Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World? *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Apr;19(5):278-84. doi: 10.1016/0049-0172(90)90050-p.
19. Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, Sebes JJ. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Dec;22(3):181-7. doi: 10.1016/0049-0172(92)90018-9.
20. Buchanan WW. Rheumatoid arthritis: another New World disease? *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Apr;23(5):289-94. doi: 10.1016/0049-0172(94)90025-6.
21. Leden I, Arcini C. Doubts about rheumatoid arthritis as a New World disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Apr;23(5):354-6. doi: 10.1016/0049-0172(94)90031-0.
22. Dieppe P, Loe L, Shepstone L, Watt I. What 'skeletal paleopathology' can teach us about arthritis. The contributions of the late Dr Juliet Rogers. *Reumatismo.* 2006 Apr-Jun;58(2):79-84. doi: 10.4081/reumatismo.2006.79.
23. Ord WM. Address on some of the conditions included under the general term rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1880 Jan 31;1(996):155-8. doi: 10.1136/bmj.1.996.155.
24. Storey GO, Scott DL. Arthritis associated with venereal disease in nineteenth century London. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):500-4. doi: 10.1007/BF01451287.
25. Garrod AB. A further contribution to the study of rheumatoid arthritis. *Med Chir Trans.* 1888;71:265-81. doi: 10.1177/095952878807100120.
26. Brabason AB. Analysis of 100 cases of rheumatoid arthritis treated in the Royal Mineral Water Hospital, Bath. *Br Med J.* 1896 Mar 21;1(1838):723-4. doi: 10.1136/bmj.1.1838.723.
27. Hench PS, Bauer W, Fletcher AA, et al. The problem of rheumatism and arthritis: review of American and English literature for 1935 (third rheumatism review). *Ann Intern Med.* 1936;10:754-909.
28. Fletcher E, Lewis-Faning E. Chronic rheumatic diseases: with special reference to chronic arthritis a survey based on 1,000 cases. *Postgrad Med J.* 1945 Jan;21(230):1-13. doi: 10.1136/pgmj.21.230.1.
29. Morton R. The X-ray diagnosis in some forms of arthritis. *BMJ.* 1912;2(2437):481-2.
30. Morrison SL, Kuhns JG. Röntgenological changes in chronic arthritis. A correlation with clinical observation for long periods of time. *Amer J Roentgenol.* 1936;35:645.
31. Lucchesi M, Lucchesi O. Return to normal of X-ray Changes in rheumatoid arthritis case report. *Ann Rheum Dis.* 1945 Dec;5(2):57-60.
32. Dawson MH, Boots RH. Subcutaneous nodules in rheumatoid (chronic infectious) arthritis. *J Am Med Assoc.* 1930;95:1894-6.
33. Short CL, Bauer W. The course of rheumatoid arthritis in patients receiving simple medical and orthopedic measures. *N Engl J Med.* 1948 Jan 29;238(5):142-8. doi: 10.1056/NEJM194801292380502.
34. Short CL, Bauer W, Reynolds WE. Rheumatoid Arthritis: A Definition of the Disease and a Clinical Description Based on Numerical Study of 293 Patients and Controls. Cambridge: Harvard University Press; 1957.
35. Short CL. Long remissions in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 1964 May;43:401-6. doi: 10.1097/00005792-196405000-00018.
36. Duthie JJ, Thompson M, Weir MM, Fletcher WB. Medical and social aspects of the treatment of rheumatoid arthritis; with special reference to factors affecting prognosis. *Ann Rheum Dis.* 1955 Jun;14(2):133-49. doi: 10.1136/ard.14.2.133.
37. Duthie JJ, Brown PE, Knox JD, Thompson M. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):411-24. doi: 10.1136/ard.16.4.411.
38. Duthie JJ, Brown PE, Truelove LH, et al. Course and prognosis in rheumatoid arthritis. A further report. *Ann Rheum Dis.* 1964 May;23(3):193-204. doi: 10.1136/ard.23.3.193.
39. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis: prognosis indices. *JAMA.* 1962 Aug 25;181:663-7. doi: 10.1001/jama.1962.03050340001001.
40. Ragan C. The history of rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 1961 Dec;4:571-3. doi: 10.1002/art.1780040602.
41. Cecil RL, Nicholls EE, Stainsby WJ. The etiology of rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci.* 1931;181:12-24.
42. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep Blood corpuscles. *APMIS.* 1940;17:172-88.
43. Rose NM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948 May;68(1):1-6. doi: 10.3181/00379727-68-16375.
44. Heller G, Jacobson AS, Kolodny MH, Kammerer WH. The hemagglutination test for rheumatoid arthritis. II. The influence of human plasma fraction II (gamma globulin) on the reaction. *J Immunol.* 1954 Jan;72(1):66-78.
45. Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. II. Results in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1956 Dec;21(6):893-6.
46. Kunkel HG. Significance of the rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 1958 Aug;1(4):381-3. doi: 10.1002/art.1780010410.
47. Cobb S, Merchant WR, Warren JE. An epidemiologic look at the problem of classification in the field of arthritis. *J Chronic Dis.* 1955 Jul;2(1):50-4. doi: 10.1016/0021-9681(55)90107-7.
48. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1956 Dec;7(4):121-4.
49. Kellgren JH, Lawrence JS, Aitken-Swan J. Rheumatic complaints in an urban population. *Ann Rheum Dis.* 1953 Mar;12(1):5-15. doi: 10.1136/ard.12.1.5.
50. De Blecoort JJ. 'Scriming' of population for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1954 Dec;13(4):338-40. doi: 10.1136/ard.13.4.338.
51. Kellgren JH, Lawrence JS. Rheumatoid arthritis in a population sample. *Ann Rheum Dis.* 1956 Mar;15(1):1-11. doi: 10.1136/ard.15.1.1.
52. Lawrence JS, Bennett PH. Benign polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1960 Mar;19(1):20-30. doi: 10.1136/ard.19.1.20.
53. Cobb S, Warren JE, Merchant WR, Thompson DJ. An estimate of the prevalence of rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis.* 1957 Jun;5(6):636-43. doi: 10.1016/0021-9681(57)90073-5.
54. Armstrong W. The therapeutics of rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1896 May 16;1(1846):1197-8. doi: 10.1136/bmj.1.1846.1197.
55. Jones R. An address on the surgical treatment of the rheumatoid group of joint affections. *Br Med J.* 1909 Jul 3;2(2531):2-7. doi: 10.1136/bmj.2.2531.2.
56. Special correspondence. *Br Med J.*

- 1877;2:865.
57. Burnet J. The therapeutics of aspirin and mesotan. *Lancet*. 1905;165:1193-6.
58. Ragan C. The general management of rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949 Sep 10;141(2):124-7. doi: 10.1001/jama.1949.02910020018005.
59. Hart FD. Analgesics in rheumatic disorders. *Br Med J*. 1960 Apr 23;1(5181):1265-6. doi: 10.1136/bmj.1.5181.1265.
60. Forestier J. The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injections. *Lancet*. 1932; 219:441-4.
61. Hartfall SJ, Garland HG, Goldie W. Gold treatment of arthritis, a review of 900 cases. *Lancet*. 1937;784:838.
62. Cecil RL, Kammerer WH, DePrume FJ. Gold salts in the in the treatment of rheumatoid arthritis: a study of 245 cases. *Ann Intern Med*. 1942;16:811-827.
63. Fraser TN. Gold treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1945 Jun;4(4):71-5. doi: 10.1136/ard.4.4.71.
64. Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis: report of multicentre controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1960 Jun;19(2):95-119.
65. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;22:176-82.
66. Freedman A. Chloroquine and rheumatoid arthritis: a short-term controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1956 Sep;15(3):251-7. doi: 10.1136/ard.15.3.251.
67. Svartz N. Treatment of rheumatoid arthritis with salicylazosulfapyridine. *Acta Med Scand Suppl*. 1958;341:247-54. doi: 10.1111/j.0954-6820.1958.tb19115.x.
68. Sinclair RJ, Duthie JJ. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1949 Sep;8(3):226-31. doi: 10.1136/ard.8.3.226.
69. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):1-14, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.001.
70. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S-5-12. Epub 2011 Oct 21.
71. Hunder GG, Matteson EL. Rheumatology practice at Mayo Clinic: the first 40 years – 1920 to 1960. *Mayo Clin Proc*. 2010 Apr;85(4): e17-30. doi: 10.4065/mcp.2009.0701.
72. Hirshmann R. The cortisone era: aspects of its impact. Some contributions of the Merck Laboratories. *Steroids*. 1992 Dec;57(12): 579-92. doi: 10.1016/0039-128x(92)90012-x.
73. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxi-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949 Apr 13;24(8):181-97.
74. Hench PS, Slocumb CH, Polley HF, Kendall EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc*. 1950 Dec 16;144(16):1327-35. doi: 10.1001/jama.1950.02920160001001.
75. Herzog H, Oliveto EP. A history of significant steroid discoveries and developments originating at the Schering Corporation (USA) since 1948. *Steroids*. 1992 Dec;57(12):617-23. doi: 10.1016/0039-128x(92)90014-z.
76. Bunim JJ, Pechet MM, Bollet AJ. Studies on metacortandralone and metacortandracin in rheumatoid arthritis; antirheumatic potency, metabolic effects, and hormonal properties. *J Am Med Assoc*. 1955 Jan 22;157(4): 311-8. doi: 10.1001/jama.1955.02950210007003.
77. Neustadt DH. Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis; comparative study of effects of prednisone and prednisolone, methylprednisolone, triamcinolone, and dexamethasone. *J Am Med Assoc*. 1959 Jul 11;170(11): 1253-60. doi: 10.1001/jama.1959.0301010001001.
78. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. A second report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and other therapeutic measure in chronic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1960 Dec;19(4): 331-7. doi: 10.1136/ard.19.4.331.
79. A comparison of cortisone and prednisolone in treatment of rheumatoid arthritis; a report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, ACTH, and other therapeutic measure in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1957 Jul 27;2(5038):199-202.
80. Empire Rheumatism Council. Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and salicylic and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results of three years treatment. *Ann Rheum Dis*. 1957 Sep;16(3):277-89. doi: 10.1136/ard.16.3.277.
81. Heimann WG, Freiberger RH. Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med*. 1960 Oct 6;263:672-5. doi: 10.1056/NEJM196010062631404.
82. Freiberger RH, Kammerer WH, Rivelis AL. Peptic ulcers in rheumatoid patients receiving corticosteroid therapy. *Radiology*. 1958 Oct;71(4):542-7. doi: 10.1148/71.4.542.
83. Rosenberg EF. Rheumatoid arthritis; osteoporosis and fracture related to steroid therapy. *Acta Med Scand Suppl*. 1958;341:211-24. doi: 10.1111/j.0954-6820.1958.tb19112.x.
84. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955 Jun 11;158(6):459-63. doi: 10.1001/jama.1955.02960060017005.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.02.2022/19.03.2023/22.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Щендригин И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>