

- arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124—9.
31. Li C.F., He X.H., Kuang W.Y. et al. Macrophage activation syndrome in Chinese children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006;44:806—11.
32. Li C.F., He X.H., Kuang W.Y. et al. Macrophage activation syndrome in Chinese children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006;44:806—11.
33. Penades I.C., Pascual P.M., Caballero C.M. et al. Macrophage activation syndrome and juvenile idiopathic arthritis. A multicenter study. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:110—6.
34. Tristano A.G. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit* 2008;14:RA27—36.
35. Nakakura H., Ashida A., Matsumura H. et al. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl. *Ther Apher Dial* 2009;13:71—6.
36. Mouy R., Stephan J.L., Pillet P. et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750—4.
37. Stephan J.L., Kone-Paut I., Galambrun C. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285—92.
38. Zhang Z., Yang P.Z., Zhou H.Y. The clinical feature, diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile chronic arthritis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005 Apr;41(4):346—9.
39. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991 Aug 15;112(2):138—46.
40. Schlote T., Dannecker G., Thiel H.J. et al. Cyclosporin A in therapy of chronic uveitis in childhood. *Ophthalmologie* 1996;93:745—8.
41. Zhang Z., Yang P.Z., Zhou H.Y. et al. The clinical feature, diagnosis and treatment of uveitis associated with juvenile chronic arthritis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005;41:346—9.
42. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C. et al. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:743—8.
43. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond)* 2009;23:1192—8.
44. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:569—72.
45. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. М.: ВЕДИ, 2007.
46. Murphy E.A., Morris A.J., Walker E. Cyclosporine A induced colitis and acquired selective IgA deficiency in a patient with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1397—8.

## Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Показано, что для достижения клинической ремиссии и предотвращения дальнейшей деструкции суставов и функциональных нарушений у больных ревматоидным артритом (РА) чрезвычайно важно как можно раньше идентифицировать признаки, позволяющие выявить пациентов с быстропрогрессирующим РА (либо пациентов, которые имеют неблагоприятный прогноз в плане быстрого нарастания деструкции в суставах). Именно у них раннее выявление маркеров быстрого прогрессирования может дать основание для немедленного назначения агрессивной (с применением генно-инженерных биологических препаратов) терапии, что повышает шансы изменить течение заболевания.*

**Ключевые слова:** быстропрогрессирующий ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

### *A CURRENT VIEW ON THE PROBLEM OF RAPIDLY PROGRESSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS*

*D.E. Karateyev*

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

*It is shown that to achieve clinical remission and to prevent further joint destruction and functional impairments in patients with rheumatoid arthritis (RA), it is important to identify as soon as possible the signs permitting one to detect patients with rapidly progressive RA (or those who have a poor prognosis as a rapid progression of joint destruction). These are precisely the patients in whom the early detection of markers for rapid progression may give grounds to immediately prescribe aggressive therapy using genetic engineering biologicals, which boosts chances of modifying the course of the disease.*

**Key words:** rapidly progressive rheumatoid arthritis, genetic engineering biologicals.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateyev [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

Современное ведение больных ревматоидным артритом (РА) основано на ранней диагностике и активном лечении. В связи с расширившимися терапевтическими возможностями выбор оптимальной схемы терапии становится все более сложным. Драматическое улучшение прогноза РА связано преимущественно с внедрением в практику за последнее десятилетие нового класса иммуносупрессивных медикаментозных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), которые до настоящего времени, несмотря на появление препаратов с другими механизмами действия, остаются наиболее часто назначаемой группой ГИБП. Число активных противоревматических препаратов для лечения РА существенно возросло, эффективность, токсичность и стоимость этих агентов различны. При этом течение РА, как известно, весьма разнообразно — от ограничивающегося (self-limited, по [1]) варианта, либо даже варианта с исходом в стойкую ремиссию (по Н.В. Чичасовой [2]), до течения с постоянной активностью и быстрым прогрессивным разрушением суставов. Прогностические маркеры, способные выявить пациентов с агрессивными, быстро прогрессирующими вариантами болезни и предсказать ответ на терапию, могут обеспечить рациональную основу для раннего активного (и зачастую дорогостоящего) лечения. Выявление таких маркеров позволяет также защитить пациентов с менее агрессивным заболеванием от возможного избыточного лечения, чреватого токсичностью, и оказать существенное влияние на распределение ресурсов здравоохранения [3]. Поэтому поиск методов эффективно прогнозирования при РА был и, несомненно, остается предметом многочисленных исследований.

Гетерогенность течения и прогрессирования РА проявляется также в гетерогенности ответа на терапию [4]. Если одному пациенту для достижения низкой активности РА достаточно монотерапии одним из стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), то другому требуется комбинированная терапия с включением ГИБП. Еще в 80-х годах XX в. стало очевидно, что эта проблема имеет первостепенную важность, ибо в зависимости от ее трактовки решаются вопросы прогнозирования заболевания и оценки эффективности применяемой терапии [5]. Оценка активности болезни на ранней стадии и ее дальнейшее тщательное мониторирование — один из ключевых параметров для индивидуализации лечения и улучшения его результатов [4, 6]. Действительно, активный контроль с помощью комплексной оценки активности РА, например с помощью индекса DAS, существенно повышает клиническую эффективность стандартной терапии, как это было показано в известном исследовании TICORA [7] и заложено в последних международных клинических рекомендациях [8].

Другой важнейшей характеристикой РА, отмечавшейся в подавляющем большинстве его определений [9], является прогрессирование деструктивных процессов в суставах. Появление и прогрессирование эрозивного процесса в суставах, с одной стороны, демонстрирует активность пролиферативного воспаления, а с другой — достаточно четко ассоциировано с развитием функциональных нарушений, которые служат основой для инвалидизации и других тяжелых социальных последствий болезни. В этом отношении гетерогенность РА также ярко выражена. Известно, что основной фактор, связанный с развитием эрозивного процесса, —

активность воспаления. Тем не менее даже при активном воспалительном процессе у одних пациентов может длительно не наблюдаться значительное прогрессирование, и только затем начинают формироваться характерные для РА структурные изменения, в то время как у других имеет место быстро прогрессирующий эрозивный процесс с первых лет болезни. В настоящее время успехи медикаментозной терапии позволяют ставить такие цели, как достижение клинической ремиссии с предотвращением деструкции суставов и функциональных нарушений [8, 10]. Для клиницистов чрезвычайно важно как можно раньше идентифицировать признаки, позволяющие выявить пациентов с быстро прогрессирующим РА (либо пациентов, которые имеют неблагоприятный прогноз в плане быстрого нарастания деструкции в суставах). Именно у них раннее выявление маркеров быстрого прогрессирования может дать основание для немедленного назначения агрессивной (с применением ГИБП) терапии, что повышает шансы изменить течение заболевания [11].

Особое значение оценка прогрессирования рентгенологических изменений приобретает именно в свете широкого применения ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО  $\alpha$ , подавляющих эрозивный процесс. Об этом свидетельствуют результаты исследования ASPIRE, в котором участвовало 1004 больных РА из 122 исследовательских центров [12]. У больных РА с давностью заболевания до 3 лет, получавших комбинацию инфликсимаба (ИФЛ) и метотрексата (МТ), к 54-й неделе наблюдения частота ремиссии составила до 31% в зависимости от дозы препарата. При этом было продемонстрировано выраженное торможение деструкции суставов: значимое рентгенологическое прогрессирование отмечено у 3,9% получавших ИФЛ в дозе 3 мг/кг и у 1,9% получавших ИФЛ в дозе 6 мг/кг, в то время как при лечении только МТ прогрессирование наблюдалось у 11% больных [12]. Проведенный дополнительно анализ подгруппы пациентов, не ответивших на терапию ИФЛ, показал, что даже у больных, не достигших улучшения по критериям ACR 20, имелось выраженное торможение прогрессирования эрозивного процесса по сравнению с больными, не получавшими биологической терапии [13]. Близкими являются результаты голландского исследования BeSt [14—17]. В группе из 508 больных ранним (с продолжительностью симптоматики не более 1 года) РА, как в реальной практике, были применены 4 основные возможные стратегии лечения раннего РА: монотерапия МТ, комбинированная базисная терапия, в том числе в сочетании с высокой дозой глюкокортикоидов, а также комбинированная терапия МТ 25 мг в неделю и ИФЛ 3 мг/кг массы тела. Результаты терапии оценивались каждые 3 мес, при этом тактика могла изменяться при неэффективности (критерием эффективности было достижение низкой активности болезни по индексу DAS) или непереносимости первоначальной схемы лечения. Длительное наблюдение показало [18], что у большинства пациентов с хорошим ответом на терапию МТ и ИФЛ оказалось возможным отменить ИФЛ, при этом сохранялась низкая активность болезни, а доза МТ была снижена до поддерживающей — 10 мг в неделю. Результаты 5-летнего наблюдения пациентов в исследовании BeSt [19] показали, что среди получавших ИФЛ и МТ в качестве первой схемы лечения у 51% отмечается стойкая ремиссия, у 58% отменен ИФЛ при сохранении стойко низкой активности РА, а у 19% — все

противоревматические препараты при сохранении ремиссии (так называемая drug-free remission — ремиссия без лекарств). Рентгенологическое прогрессирование у пациентов, которые продолжали или перестали получать ИФЛ на фоне стойко низкой активности болезни, оказалось очень незначительным [18].

Таким образом, при лечении ингибиторами ФНО  $\alpha$  оценка рентгенологического прогрессирования представляется столь же важной, как и оценка активности болезни. Исходя из способности ингибиторов ФНО  $\alpha$  независимо от клинического ответа подавлять эрозивный процесс в суставах, существенным представляется вопрос о выявлении пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием, поскольку это может стать ключевым моментом при принятии решения о назначении данной группы ГИБП.

Хорошо известно, что прогрессирование, которое наиболее точно отражают рентгенологические изменения (сужение суставных щелей и эрозии), наиболее быстро протекает в первые годы заболевания [1], по некоторым данным [20—22], в первые 2 года болезни. Функциональные нарушения также, как правило, быстрее нарастают в начале заболевания [23, 24], и это совпадение неслучайно. В то же время развитие различных проявлений РА, таких как клиническая симптоматика активного воспаления, деструкция и формирование функциональной недостаточности, не происходит параллельно. Некоторые авторы [25] давно находили, что рентгенологические изменения, болезненность и припухлость суставов являются в значительной степени независимыми параметрами. По материалам многолетних зарубежных и отечественных наблюдений [26—30], большинство клинических и лабораторных показателей активности имели тенденцию к улучшению, в то время как рентгенологические, функциональные показатели отражали тенденцию к прогрессированию. Ряд авторов специально рассматривали факт продолжения прогрессирования рентгенологических изменений у пациентов с явным клиническим улучшением, вплоть до развития клинической ремиссии, на фоне терапии [31, 32], при этом по данным магнитно-резонансной томографии и УЗИ выявлялась взаимосвязь ухудшения рентгенологической картины с субклинически протекающим синовитом [33, 34].

Эти наблюдения подчеркивают значение комплексной оценки тяжести состояния больного РА и ее трудность. Еще в 1977 г. А.И. Нестеров и соавт. предложили выделять 2 основных типа течения РА: быстро прогрессирующий и медленно прогрессирующий, — которые должны включать в себя все многообразие вариантов болезни [35]. Рабочая классификация течения болезни, предложенная на II Всесоюзном съезде ревматологов в 1978 г., пересмотренная в 1979 г. и принятая в 1980 г. [36], подразумевала выделение медленно прогрессирующего (классического), быстро прогрессирующего и мало прогрессирующего (доброкачественного) вариантов. Основной проблемой было отсутствие четких критериев этих вариантов. Так, в

свое время Е.Н. Дормидонтов и соавт. [37] определяли быстро прогрессирующее течение как вариант со стойким суставным синдромом, быстрым развитием деформаций, костной деструкции, анкилозирования, короткими ремиссиями, быстрой инвалидизацией, а медленно прогрессирующее — как вариант с «небольшими, но стойкими изменениями в суставах», длительными спонтанными ремиссиями, медленным прогрессированием рентгенологических изменений и отсутствием существенного нарушения функции суставов. В дальнейшем М.Г. Астапенко [36] отмечала наличие течения «без заметного прогрессирования». Аналогично Т. Pincus и L.F. Callahan [1] основывались на анализе многочисленных данных литературы; подразделение пациентов было дано в зависимости от склонности к развитию самопроизвольных ремиссий («самоограничивающийся» тип течения) и возможности терапевтического контроля («легко контролируемый» и «прогрессирующий» типы течения). N. Graudal [38], изучив «естественное течение» РА у 257 больных, подразделил их на 6 групп: 1) отсутствие рентгенологического прогрессирования (<1%); 2) медленное вначале, но ускоряющееся в дальнейшем прогрессирование (9%); 3) линейное прогрессирование (30%); 4) относительно быстрое вначале, но стабилизирующееся в дальнейшем прогрессирование (11%); 5) быстрое прогрессирование на ранней стадии с дальнейшим его замедлением (30%); 6) медленное прогрессирование вначале, переходящее в быстрое с последующим повторным замедлением (20%).

Многолетнее (более 10 лет) наблюдение за динамикой основных показателей заболевания у 209 больных РА позволило нам [30] продемонстрировать, что течение болезни может быть охарактеризовано двумя параллельно действующими факторами: активностью (ассоциированной с развитием внесуставных проявлений болезни) и прогрессированием деструктивных изменений в суставах (отражением которого являются рентгенологические изменения). За показатель быстрого прогрессирования принималось развитие эрозий в суставах кистей и стоп в течение первых 2 лет заболевания по данным стандартной рентгенографии. Было показано, что пациенты могли быть подразделены на 4 подгруппы (рис. 1): 1) с умеренной активностью РА и медленным прогрессированием рентгенологических изме-

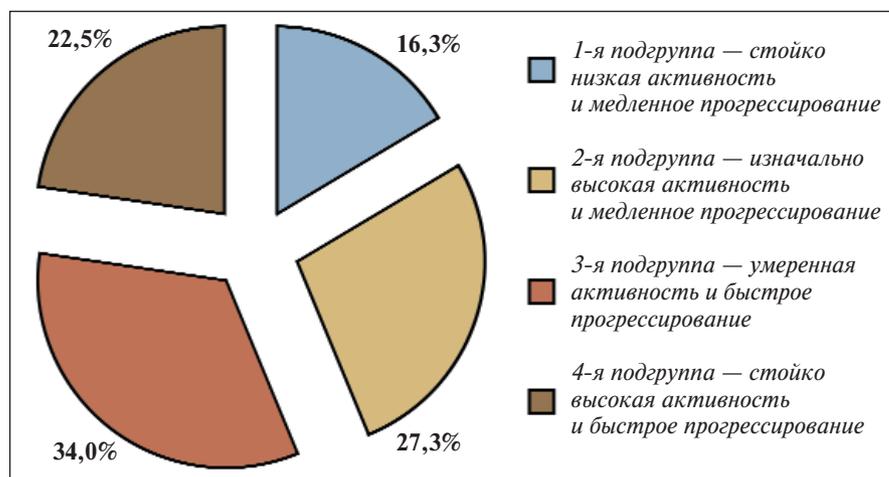


Рис. 1. Подгруппы больных РА в зависимости от активности и скорости прогрессирования рентгенологических изменений (Д.Е. Каратеев, 2004 [22])

О Б З О Р Ы

нений (16,2%); 2) с изначально высокой активностью РА и медленным прогрессированием рентгенологических изменений (27,3%); 3) с умеренной, но персистирующей активностью РА и быстрым прогрессированием рентгенологических изменений (34%); 4) со стойко высокой активностью РА и быстрым прогрессированием рентгенологических изменений (22,5%). Эти подгруппы различались по прогнозу. Так, в 1-й подгруппе в целом наблюдалось течение с низкой активностью и медленным прогрессированием; во 2-й — медленнопрогрессирующее течение с периодическими обострениями; в 3-й — прогрессивное нарушение функции, несмотря на удовлетворительный клинический ответ на стандартные БПВП, частое развитие дест-

рукции крупных суставов; в 4-й, которую составили исключительно серопозитивные по ревматоидному фактору больные (с высокими его титрами), — высокая частота системных проявлений, высокая летальность в связи с кардиоваскулярной патологией и поражением почек.

Исходя из современных представлений [39], пациенты 3-й подгруппы могли бы рассматриваться как кандидаты на лечение комбинацией МТ и ингибиторов ФНО α, а 4-й, — возможно, ингибиторами ФНО α и ГИБП с другими механизмами действия (такими, как ритуксимаб или тоцилизумаб).

Прогностическое значение различных биологических маркеров для оценки прогрессирования деструкции суставов изучалось многими исследователями. Значимыми фак-

А		ИФЛ+МТ			Моно МТ			
ЧПС из 28	>17	8 (5,14)	11 (7,16)	14 (9,20)	33 (22,47)	40 (30,51)	47 (36,59)	>3
	10—17	8 (5,12)	10 (7,14)	13 (9,18)	31 (21,44)	38 (28,48)	45 (34,56)	
	<10	7 (4,12)	9 (6,15)	12 (7,19)	29 (18,44)	35 (24,49)	42 (29,57)	
	>17	6 (4,10)	8 (6,11)	10 (7,15)	17 (11,26)	22 (16,30)	27 (19,37)	0,6—3 СРБ, мг/дл
	0—17	6 (4,8)	7 (6,10)	10 (7,13)	16 (11,23)	20 (16,26)	25 (19,33)	
	<10	5 (3,8)	7 (4,10)	9 (6,13)	15 (9,23)	19 (13,27)	23 (16,33)	
	>17	4 (2,8)	6 (3,10)	8 (4,13)	8 (4,15)	11 (6,19)	14 (7,24)	<0,6
	10—17	4 (4,7)	5 (3,8)	7 (4,11)	7 (4,13)	10 (6,16)	12 (7,21)	
	<10	4 (2,7)	5 (3,8)	6 (4,11)	7 (4,13)	9 (5,15)	11 (6,20)	
		<80	80—200	>200	<80	80—200	>200	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			
Б		ИФЛ+МТ			Моно МТ			
ЧПС из 28	>17	11 (7,17)	14 (9,19)	17 (12,23)	30 (20,42)	35 (26,45)	41 (31,52)	>50
	10—17	9 (6,14)	12 (8,16)	15 (11,20)	26 (18,37)	32 (24,40)	37 (29,47)	
	<10	8 (4,14)	10 (6,16)	13 (8,19)	23 (14,36)	28 (19,40)	33 (23,46)	
	>17	6 (4,9)	7 (5,11)	9 (6,14)	18 (12,27)	22 (16,30)	27 (19,36)	21—50 СОЭ, мм/ч
	0—17	5 (3,8)	6 (5,8)	8 (6,11)	15 (11,22)	19 (15,25)	23 (17,31)	
	<10	4 (2,7)	5 (3,8)	7 (4,11)	13 (8,21)	17 (11,24)	20 (14,30)	
	>17	3 (2,6)	4 (2,7)	5 (3,9)	10 (6,17)	13 (8,20)	16 (9,26)	<21
	10—17	3 (1,5)	3 (2,5)	4 (3,7)	9 (5,14)	11 (7,17)	14 (8,21)	
	<10	2 (1,4)	3 (2,5)	4 (2,7)	7 (4,13)	9 (5,15)	12 (7,20)	
		<80	80—200	>200	<80	80—200	>200	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			

Рис. 2. Матричная модель оценки вероятности быстрого рентгенологического прогрессирования в течение 1 года, созданная на основании наблюдения больных ранним РА в исследовании ASPIRE (N. Vastesaeger и соавт. [42]).

А — вариант модели с учетом СРБ; Б — вариант с учетом СОЭ. Числа в каждой ячейке соответствуют проценту (в скобках — 95% ДИ) пациентов, у которых выявлено быстрое прогрессирование. Цветовая схема: голубой цвет — 0—9%; зеленый — 10—19%; желтый — 20—29%; оранжевый — 30—39%; красный — 40—100% предсказанной вероятности быстрого прогрессирования. Более высокий процент указывает на более значительное рентгенологическое прогрессирование повреждения суставов. Моно — монотерапия; RF (U/ml) — ревматоидный фактор (Ед/мл)

торами чаще всего оказывались: персистенция активности РА и конкретных показателей, в частности СРБ, наличие антицитруллиновых антител [40], особенно антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), и «общего эпитопа» («shared epitore» — SE) — аллелей гена HLA-DRB1, кодирующих типичную аминокислотную последовательность в третьей гипервариабельной области HLA-DRβ-цепи. В НИИ ревматологии РАМН проведено исследование [41] 123 больных ранним РА, прослеженных в течение 2 лет, показавшее, что наличие АЦЦП — важнейший фактор, определяющий быстропрогрессирующий вариант РА у пациентов, получающих МТ и другие стандартные БПВП.

В этом отношении большой интерес представляет работа N. Vastesaeger и соавт. [42], которые разработали предварительную модель для прогнозирования риска быстрого рентгенологического прогрессирования, используя популяций пациентов с РА, получавших консервативное или агрессивное лечение в клинических исследованиях ИФЛ (ASPIRE при раннем РА и ATTRACT при развернутой стадии РА). Целью авторов было создание модели риска, предназначенной для широкого применения, простой в использовании, отражающей существующую в данное время клиническую практику, репрезентативной для всего спектра пациентов, наблюдающихся в реальных клинических условиях. Быстропрогрессирующий вариант диагностировался на основании данных рентгенографии кистей и стоп при повышении рентгенологического счета по J.T. Sharp в модификации D. van der Heijde на 5 баллов и более в год. Полученные результаты были объединены в матричную модель, которая состояла из факторов риска и вариантов лечения, располагавшихся в порядке повышения риска быстрого

прогрессирования (рис. 2). В модель включались такие переменные, как число припухших суставов (ЧПС, из 28 суставов), титр ревматоидного фактора, СРБ или СОЭ, а также применявшееся лечение (в качестве дихотомической переменной: монотерапия или комбинированная терапия).

У всех пациентов, получавших лечение в исследовании ATTRACT, отмечалась тенденция к высокому риску быстрого прогрессирования независимо от исходных значений факторов риска. Комбинированная терапия с применением ИФЛ в исследовании ATTRACT значимо и в большей степени, чем у пациентов в исследовании ASPIRE, приводила к уменьшению пропорции пациентов с быстрым прогрессированием, так как у этих пациентов терапия МТ не начиналась вновь, а обычно продолжалась, несмотря на наличие активности РА. У пациентов с низкими или промежуточными диапазонами всех исходных факторов риска, получавших агрессивную терапию ИФЛ, напротив, отмечалась тенденция к низкому риску быстрого прогрессирования; тенденция к высокому риску наблюдалась только у пациентов с самыми высокими диапазонами исходных факторов риска, хотя она была выражена в меньшей степени, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Наилучшим контингентом для лечения ИФЛ, таким образом, оказались пациенты со средней и умеренно высокой активностью РА.

Данные, полученные с помощью предварительной матричной модели, позволяют предсказывать риск быстрого прогрессирования, используя стандартные клинические и лабораторные показатели, и одновременно обосновывать назначение ГИБП. Несомненно, развитие деструкции суставов у больных РА является мультифакторным процессом, который требует дальнейшего серьезного изучения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pincus T., Callahan L.F. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123—51.
2. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и клинико-морфологические сопоставления, прогноз. Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2000.
3. Landewe R. Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2007;80:8—15.
4. Nam J., Villeneuve E., Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:371—7.
5. Пяй Л.Т. Проблема цикличности течения ревматоидного артрита в свете долгосрочных клинико-амбулаторных наблюдений. *Тер арх* 1982;6:27—9.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клин фармакол и тер* 2005;1:72—5.
7. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263—9.
8. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631—7.
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М.: АНКО, 2001;328 с.
10. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:59—69.
11. Emery P., McInnes I.B., van Vollenhoven R. et al. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:392—8.
12. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;11:3432—43.
13. Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthr Rheum* 2005;52(4):1020—30.
14. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study). *Arthr Rheum* 2005;11:3381—90.
15. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406—15.
16. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Clinical and radiological efficacy in four different treatment strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: 3-year follow-up of the BeSt Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):91.
17. Van der Kooij S.M., Allaart C.F., de Vries-Bouwstra J.K. et al. Remission induction in Early Rheumatoid Arthritis with initial infliximab and methotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after infliximab discontinuation in the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):192.
18. Van der Bijl A. E., Goekoop-Ruiterman Y. P. M., de Vries-Bouwstra J. K. et al. Infliximab and Methotrexate as Induction Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(7):2129—34.
19. Klarenbeek N.B., Güler-Yüksel M., van der Kooij S.M. et al. Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: 5-years results of the BeSt-study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):187.
20. Brook A., Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71—3.
21. Fex E., Jonsson K., Johnson U., Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5—6 yr of rheumatoid

- arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Brit J Rheumatol* 1996;35:1106—15.
22. Emery P, Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290—7.
23. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:2751—61.
24. Wolfe F. The determination and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2002;4(Suppl. 2):S11—5.
25. Fuchs H.A., Callahan L.F., Kaye J.J. et al. Radiographic and joint count findings of the hand in rheumatoid arthritis: Related and unrelated findings. *Arthr Rheum* 1988;31:44—51.
26. Eberhardt K.B., Truedsson L., Petersson H. et al. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA, and IgM rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1990;49:906—9.
27. Pincus T., Brooks R.H., Callahan L.F. Joint count tenderness and swelling scores are improved over 5 years in patients with rheumatoid arthritis, while scores for joint deformity and limited motion, as well as for radiographic and functional status, show disease progression. *Scand J Rheumatol* 1994;98(Suppl.):40.
28. Gordon P., West J., Jones H. et al. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986—96. *J Rheumatol* 2001;28:2409—15.
29. Skoumal M., Wottawa A. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Austriaca* 2002;29:52—6.
30. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Науч-практич ревматол* 2004;1:8—14.
31. Mulherin D., Fitzgerald O., Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Brit J Rheumatol* 1996;35:1263—8.
32. Molenaar E.T., Voskuyl A.E., Dinant H.J. et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthr Rheum* 2004;50:36—42.
33. Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z. et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthr Rheum* 2006;54:3761—73.
34. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:2958—67.
35. Нестеров А.И., Крикунов В.П., Тупикин Г.В. и др. Характеристика основных клинико-патогенетических вариантов инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита. *Вопр ревматизма* 1977;1:3—6.
36. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;253—311.
37. Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. М.: Медицина, 1981;176 с.
39. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л. Подходы к прогнозированию терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(прил. 1):3—17.
38. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol* 2004;118(Suppl.):1—38.
40. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2004;12:64—8.
41. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;3:12—7.
42. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1114—21.

## Влияние ибандроната на риски вертебральных и невертебральных переломов при постменопаузальном остеопорозе (обзор клинических исследований)

**Е.Г. Зоткин**

*ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»*

*Представлены данные большого количества клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, посвященных оценке эффективности ибандроната при постменопаузальном остеопорозе (ОП). Показано, что применение зарегистрированных форм препарата (для перорального приема 150 мг ежедневно и внутривенного введения 3 мг ежеквартально) приводит к снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, в том числе переломов проксимального отдела бедренной кости. Подчеркнуто, что одним из важных условий эффективного лечения ОП является адекватная приверженность пациентов антиостеопоротической терапии для достижения приемлемой годовой кумулятивной дозы.*

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, ибандронат.

**Контакты:** Евгений Германович Зоткин [ezotkin@mail.ru](mailto:ezotkin@mail.ru)