

# Интенсивная терапия при ревматоидном артрите: реальная эффективность или необходимость в отсутствие альтернативы?

И.М. Марусенко

Петрозаводский государственный университет, кафедра госпитальной терапии

**Цель исследования.** Оценка эффективности различных режимов интенсивной терапии (ИТ) ревматоидного артрита (РА) в клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включены 104 пациента, получавших разные варианты ИТ, и 115 больных контрольной группы, которым проводили только стандартную базисную терапию. У всех больных оценивали динамику суставного синдрома (суставной индекс Ричи, счет болезненных суставов, счет припухших суставов, уровень боли и общей активности болезни по ВАШ, утренняя скованность). Изучали динамику основных лабораторных параметров: СОЭ, СРБ, ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы в группах сравнения. Эффективность ИТ оценивали по критериям EULAR на основании динамики индекса DAS 4 и критериев ответа на терапию ACR 20/ACR 50/ACR 70.

**Результаты исследования.** Отмечено быстрое развитие ближайшего клинического эффекта при использовании всех вариантов ИТ, при этом наиболее четко достоверная динамика основных клинических и лабораторных параметров прослеживалась при назначении плазмафереза, синхронизированного с пульс-терапией глюкокортикоидами (ГК). По критериям EULAR улучшение достигнуто у 77,4% больных группы ИТ против 15,2% в контроле, а через 6 мес положительные результаты сохранялись у 60,6 и 26,8% пациентов соответственно. По критериям ACR 50% улучшение достигнуто у 29,7% больных через 3 мес после проведения ИТ и у 3,7% пациентов контрольной группы, через 6 мес 50% улучшение сохранялось у 24,5 и 9,7% больных соответственно.

**Заключение.** Включение ИТ в комплексное лечение РА в большинстве случаев позволяет быстро снизить активность РА и купировать его системные проявления, при этом эффект ИТ сохраняется в среднем 6 мес. Однако применение программ интенсификации лечения с использованием ГК и цитостатиков в высоких дозах не позволяет замедлить прогрессирование эрозивного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интенсивная терапия, болезнь-модифицирующая терапия, базисные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, циклофосфамид, метотрексат.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко [feva@karelia.ru](mailto:feva@karelia.ru)

## INTENSIVE THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: IS IT REAL EFFICIENCY OR A NEED IN THE ABSENCE OF ANY ALTERNATIVE?

I.M. Marusenko

Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Petrozavodsk State University

**Objective.** To evaluate the efficiency of different intensive therapy (IT) regimens for rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

**Subjects and methods.** The study enrolled 104 patients receiving different modalities of IT and 115 control patients having the standard basic therapy only. The time course of changes in the articular syndrome (Ritchie articular index, counts of tender and swollen joints, pain levels and global disease activity by the visual analogue scale, morning stiffness) was estimated in all the patients. Changes in the major laboratory parameters: erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor, and circulating immune complexes were studied in the comparable groups. The efficiency of IT was evaluated by the EULAR criteria from the changes in DAS 4 index and in ACR 20/ACR 50/ACR 70 response rates.

**Results.** All IT modalities showed a rapid early clinical effect, the most evident changes in the major clinical and laboratory parameters being observed in the use of plasmapheresis synchronized with pulse glucocorticoid (GC) therapy. According to the EULAR criteria, improvement was achieved in 77,4% in the IT group versus 15,2% in the controls and, following 6 months, positive results remained in 60,6 and 26,8%, respectively. By the ACR criteria, 50% improvement was seen in 29,7% of cases after 3 months after IT and in 3,7% in the controls; after 6 months this persisted in 24,5 and 9,7%, respectively.

**Conclusion.** Addition of IT to the complex management of RA rapidly reduces the activity of RA and alleviates its systemic manifestations, the effect of IT persisting for 6 months on average. However, the application of programs for intensification of treatment with GC and cytostatics in high doses cannot retard the progression of erosive arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, intensive therapy, disease-modifying therapy, basic anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, cyclophosphamide, methotrexate.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko [feva@karelia.ru](mailto:feva@karelia.ru)

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых частых воспалительных заболеваний суставов неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием хронического симметричного эрозивного артрита, нередко сочетающегося с внесустав-

ными проявлениями. РА чаще поражает лиц трудоспособного возраста и требует больших затрат на адекватное лечение, способное предотвратить инвалидизацию пациента, сохранить качество жизни [1].

Терапия РА, направленная на достижение клинической ремиссии и замедление прогрессирования заболевания, включает в себя НПВП для быстрого купирования симптомов, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) для контроля над активностью болезни и биологические агенты, способные блокировать эффекты провоспалительных цитокинов, поверхностные антигены лейкоцитов, активацию Т-клеток. В клинической практике ведение больного РА может сопровождаться серьезными трудностями, так как БПВП не у всех пациентов дают достаточный эффект и обладают токсичностью, ограничивающей их применение в необходимых дозах при плохой переносимости больным или развитии побочных эффектов. В случае неэффективности терапии 2 БПВП и более, по рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR, 2008), следует назначать биологические препараты, что существенно увеличивает стоимость лечения [2, 3]. В России более 25% больных РА нуждаются в дорогостоящей терапии, однако обеспечение биологическими препаратами не соответствует реальным потребностям. При этом длительно сохраняющаяся высокая активность РА и невозможность усилить стандартную терапию создают условия для более быстрого прогрессирования заболевания, усугубления костной деструкции, снижения качества жизни и в итоге – инвалидизации пациентов [4–8].

В связи с этим ревматологи продолжают использовать режимы лечения, которые обозначают как «интенсивная терапия» (ИТ), в случае стойкой неэффективности или непереносимости БПВП и при наличии системных проявлений заболевания [9–12]. ИТ представляет собой внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков в сочетании с плазмаферезом (ПФ) или без него. Классическим вариантом пульс-терапии является трехкратное введение метилпреднизолола в дозе 500–1000 мг (может использоваться дексаметазон в эквивалентных дозах), а также цитотоксических агентов – циклофосфамид (ЦФ) в дозе 600–1000 мг однократно и метотрексат (МТ) в дозе 30–60 мг еженедельно или 100 мг ежемесячно [13–18]. Сообщения о применении высоких доз МТ в виде еженедельных пульсов появились в 80-е годы XX века [19], а в дальнейшем различные исследователи сообщали об эффективности внутривенного введения МТ в дозе от 30 до 60 мг еженедельно по 7–12 введений суммарно [20–22]. В НИИ ревматологии РАМН также используется ИТ в виде программного ПФ и введения высоких доз МТ у больных с торпидным течением РА и системными проявлениями [10, 11, 23–26].

ИТ позволяет достичь быстрого клинического улучшения у больных РА, уменьшить или полностью купировать системные проявления заболевания, улучшить качество жизни, при этом остается спорной возможность отчетливого замедления прогрессирования болезни [22, 27]. Следовательно, ИТ является, с одной стороны, дос-

тупным вариантом лечения в условиях российской клинической практики, с другой стороны, отдаленные результаты такой терапии мало изучены, поэтому ИТ не представлена в международных рекомендациях.

**Целью** настоящего исследования была оценка целесообразности применения ИТ в клинической практике.

**Материал и методы.** Нами изучена эффективность ИТ у 104 больных РА (диагностирован по критериям ACR; основная группа) по сравнению с контрольной группой, состоявшей из 115 пациентов, получавших только стандартные БПВП. Режимы ИТ были следующими: только ПФ – у 22 больных, ПФ с пульс-терапией ГК (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно 3 введения через день) – у 53, ПФ с пульс-терапией ГК + ЦФ (1000 мг внутривенно однократно, одномоментно со вторым введением метилпреднизолона) – у 22 и пульс-терапия МТ (50 мг внутривенно еженедельно, 4 введения) – у 23. Во всех случаях ИТ назначали в связи с недостаточной эффективностью и невозможностью модификации стандартной базисной терапии при госпитализации в ревматологическое отделение Республиканской больницы. Основными показаниями к применению ИТ были стойко высокая активность РА и системные проявления. Внесуставные проявления РА имелись у 64 (61,5%) больных, при этом чаще встречались конституциональные и гематологические нарушения: анемия – у 40 (38,5%), тромбоцитоз – у 26 (25%), ревматоидные узелки – у 10 (9,6%), субфебрильная лихорадка – у 6 (5,8%), гепатоспленомегалия – у 4 (3,8%), лимфаденопатия – у 3 (2,9%), снижение массы тела – у 2 (1,9%) больных.

В основной группе было 78 (75%) женщин и 26 (25%) мужчин, средний возраст больных составил  $48,6 \pm 19,5$  года. Серопозитивный вариант РА выявлен у 82 (78,8%) пациентов, серонегативный – у 22 (21,2%). На основании рентгенологического исследования I стадия РА по Штейнброкеру констатирована у 16 (15,4%) больных, II – у 44 (42,3%), III – у 35 (33,7%) и IV – у 9 (8,6%); средний счет эрозий составил исходно  $1,08 \pm 4,3$ . В динамике через 6 и 12 мес оценивали прогрессирование патологического процесса с использованием счета эрозий в суставах кистей и стоп в баллах (методика Sharp в модификации van der Heijde). Оценка общей активности заболевания проводилась по индексу Disease Activity Score – DAS 4, так как данный комбинированный показатель достаточно точно определяет активность заболевания и позволяет судить об эффективности терапии РА [28]. Степень общей активности была умеренной (DAS 4  $2,4-3,7$ ) у 56 (53,8%) пациентов и высокой (DAS 4  $>3,7$ ) – у 48 (46,2%). Эффективность терапии оценивали по критериям EULAR на основании динамики индекса DAS 4 и с использованием критериев ответа на терапию ACR 20/ACR 50/ACR 70.

В контрольную группу включено 115 больных с достоверным диагнозом РА, из них 76 (66,1%) жен-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

щин – и 39 мужчин (33,9%), средний возраст – 46,4±22,9 года. Серопозитивный вариант РА имелся у 84 (73%) пациентов, серонегативный – у 31 (27%). Рентгенологически I стадия выявлена у 29 (25,2%) больных, II – у 47 (40,9%), III – у 25 (21,7%) и IV – у 14 (12,2%); исходно средний счет эрозий – 1,34±6,2. Степень общей активности РА по индексу DAS 4: минимальная – у 8 (7%) пациентов, умеренная – у 43 (37,4%) и высокая – у 64 (55,6%). В табл. 1 представлена характеристика пациентов основной и контрольной групп. Таким образом, сравниваемые группы больных были сопоставимы по основным параметрам.

Все больные, включенные в исследование, получали НПВП и в большинстве случаев (86,9%) – БПВП. Биологические препараты не использовали. В группе ИТ МТ в дозе 7,5–15 мг/нед назначали 48 больным, сульфасалазин 1,5–2 г/сут – 26, делагил 250–500 мг/сут – 9, при этом комбинированную терапию МТ и сульфасалазином или делагилом получали 19 пациентов. Лечение БПВП не проводилось в 21 случае из-за непереносимости основных препаратов (тошнота, рвота, слабость) или развития побочных эффектов (лейкопения, повышение уровня трансаминаз). В контрольной группе МТ в дозе 7,5–25 мг/нед получали 56 больных, сульфасалазин 1,5–2 г/сут – 32, делагил 250–500 мг/сут – 18, комбинированную терапию – 24. Лечение БПВП не проводилось у 9 пациентов так же из-за непереносимости и побочных эффектов. В исследуемой группе, несмотря на неэффективность предшествующего лечения, базисную терапию не модифицировали из-за невозможности последующего лабораторного мониторинга токсичности, а также недоступности или непереносимости других БПВП. В контрольной группе при недостаточной эффективности начальной болезнь-модифицирующей терапии режимы лечения изменяли при включении в исследование: дозу МТ увеличивали до 17,5–25 мг/нед, сульфасалазин и делагил заменяли на МТ, монотерапию – на комбинированную терапию и у 24 пациентов проводили бридж-терапию низкими дозами ГК.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программы Statistica 5.0. Перед началом

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных основной и контрольной групп

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Ж.	78 (75)	76 (66,1)
М.	26 (25)	39 (33,9)
Средний возраст, годы	48,6±19,5	46,4±22,9
РА:		
серопозитивный	82 (78,8)	84 (73)
серонегативный	22 (21,2)	31 (27)
Стадия:		
I	16 (15,4)	29 (25,2)
II	44 (42,3)	47 (40,9)
III	35 (33,7)	25 (21,7)
IV	9 (8,6)	14 (12,2)
Счет эрозий	1,08±4,3	1,34±6,2
Степень активности РА:		
I	0	8 (7)
II	56 (53,8)	43 (37,4)
III	48 (46,2)	64 (55,6)
СИ	16,9±9,6	20,3±7,4
СБС	12,9±8,3	17,18±7,32
СПС	9,3±5,6	8,45±3,67
Длительность УС, мин	161,96±148,4	156,55±112,88
ОСЗ по ВАШ, мм	48,6±26,6	69,7±18,46
Боль по ВАШ, мм	64,3±19,28	73,7±15,67
СОЭ, мм/ч	46,98±15,6	51,17±18,85
СРБ, мг/л	55,1±18,5	53,4±75,62
РФ, МЕ/мл	132,9±217,9	256,1±335,96
ЦИК, ед.	0,167±0,102	0,281±0,064

*Примечание.* В скобках – процент больных. Здесь и в табл. 2–4: ОСЗ – общее состояние здоровья; РФ – ревматоидный фактор; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

статистической обработки все количественные признаки были проверены на нормальность распределения. При сравнении количественных признаков в 2 выборках достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (*t*), при сравнении качественных признаков – таблицы сопряженности (критерий 2). Для результатов, выраженных в долях, достоверность различий определяли с использованием углового преобразования Фишера и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при значении  $p \leq 0,05$ .

Для оценки суставного синдрома использовали общепринятые показатели: суставной индекс Ричи (СИ), счет болезненных суставов (СБС), счет припухших суставов (СПС), оценку боли и общей активности болезни по ВАШ, утреннюю скованность (УС) в минутах. Исходные показатели суставного синдрома и основные лабораторные параметры у больных исследуемой группы представлены в табл. 1. Динамика

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных параметров при использовании пульс-терапии ГК в сочетании с ПФ

Показатель	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	1 год
СИ	18,14±11,26	10,3±8,1	7,75±4,74*	8,4±7,01*	13,2±9,7
СБС	12,86±8,11	8,13±8,4*	7,43±5,8**	7,5±6,38**	9,14±6,77
СПС	12,4±7,5	5,57±4,83*	2,29±8,3***	4,25±5,63**	4,86±2,97*
УС, мин	177,14±141,6	160,95±38,96	63,5±73,75*	97,14±66,2	117,86±189,43
УС, баллы	2,2±1,3	1,9±1,1	1,14±0,69*	0,88±1,13**	1,43±0,98
ОСЗ по ВАШ, мм	66,67±14,43	34,33±29,27*	29,3±28,21*	31,63±32,2	40,2±38,96
Боль по ВАШ, мм	66,4±15,87	43,33±29,55*	34,38±28,1*	46,33±22,82	60,14±28,4
СОЭ, мм /ч	53,29±14,03	26,2±7,95*	30,63±22,13*	39,71±20,49	42,67±15,78
СРБ, мг/л	54,2±59,4	32,4±40,16	16,1±13,86**	10,8±20,96**	18,2±26,15
РФ, МЕ/мл	394,17±528,68	115,2±223,54	74,67±102,53*	51,2±114,486*	110,55±202,1
ЦИК, ед.	0,255±0,164	0,146±0,104	0,151±0,101**	0,158±0,081*	0,175±0,0396

Примечание. Здесь и в табл. 3—4: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,005$ .

Таблица 3. Динамика клинических и лабораторных параметров при использовании пульс-терапии ГК и ЦФ в сочетании с ПФ

Показатель	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	1 год
СИ	18,4±8,26	8,3±5,66	4,25±3,1**	7,2±1,8*	8,2±1,4
СБС	18,2±11,6	10,6±4,1*	7,33±5,03**	4,25±4,19***	13,5±14,85
СПС	11,6±7,57	1,67±2,89*	0,75±0,96*	6,2±7,1	7,18±6,56
УС, мин	185,3±247,49	143,33±89,3	70,4±70,71*	62,5±81,24*	96,67±80,2
УС, баллы	2,1±1,58	1,33±1,53*	1,25±1,26*	1,5±2,12	1,67±0,58
ОСЗ по ВАШ, мм	64,25±24,28	40,07±25,17*	25,8±35,36**	53,33±25,66	55,5±30,4
Боль по ВАШ, мм	71,75±16,7	45,3±28,28*	36,2±16,82*	43,25±32,28*	49,5±21,92
СОЭ, мм /ч	58,3±1,4	49,2±25,76	15,25±12,37**	28,33±28,75*	34,67±19,14
СРБ, мг/л	48,6±7,88	46,8±12,3	22,4±8,16	14,6±6,93*	18,5±8,75*
РФ, МЕ/мл	112,3±22,63	72,4±22,9*	32,06±45,25*	64,2±19,51*	68,6±44,85
ЦИК, ед.	0,2395±0,06	0,141±0,005*	0,119±0,039*	0,154±0,053*	0,166±0,086*

оцениваемых параметров в зависимости от режима ИТ приведена в табл. 2—4.

**Результаты исследования.** В целом применение ИТ позволило в большинстве случаев быстро снизить активность РА и купировать системные проявления заболевания, субъективно больные отмечали значимое улучшение состояния. Эффект ИТ сохранялся в среднем в течение 6 мес, а к концу первого года наблюдения уже отмечалось нарастание контролируемых показателей, но без достоверного превышения исходных. Побочные эффекты ИТ зарегистрированы лишь в 11 (10,6%) случаях и были представлены гипотонией после сеанса

ПФ (2,9%), АГ и покраснением лица при инфузии ГК (3,8%), а также тошнотой и рвотой при инфузии ЦФ и МТ (3,8%).

Нами отмечены определенные отличия в клиническом эффекте в зависимости от режима ИТ. Так, наиболее четко достоверная динамика основных клинических и лабораторных параметров прослеживалась при ПФ, синхронизированном с пульс-терапией ГК ( $p < 0,05$ ). Дополнительное включение в режим ИТ парентерального введения ЦФ не привело к достоверному улучшению клинических и лабораторных показателей по сравнению с вариантом пульс-терапия ГК и ПФ ( $p > 0,05$ ), хотя

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Динамика клинических и лабораторных параметров на фоне пульс-терапии МТ

Показатель	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	1 год
СИ	19,25±9,3	9,3±9,9*	10,33±7,6*	12,25±10,26	14,6±17,1
СБС	13,75±7,1	4,5±2,12**	8,67±6,8*	10,75±11,84	12,6±16,01
СПС	7,92±3,75	2,83±1,83*	4,75±5,17	5,25±5,74	5,6±4,83
УС, мин	214,17±15,25	86,25±109,67*	147,86±107,62	180,2±146,97	186,67±115,47
УС, баллы	2,25±1,22	1,13±1,25	1,71±0,76	1,8±1,3	1,83±0,98
ОСЗ по ВАШ, мм	63,75±42,3	33,38±35,63*	39,2±15,56	40,6±26,87	58,2±39,1
Боль по ВАШ, мм	69,4±21,28	40,88±32,02*	48,5±23,33	53,4±23,81	54,17±29,9
СОЭ, мм /ч	51,08±11,24	28,17±20,76*	32,5±15,4*	38,4±21,56	44,2±16,15
СРБ, мг/л	69,4±154,6	19,2±23,3*	18,4±22,98**	18,2±18,97**	19,3±12,8*
РФ, МЕ/мл	151,59±246,43	18,67±27,09**	42,3±60,35*	90,7±113,77	140,2±248,34
ЦИК, ед.	0,182±0,085	0,108±0,004*	0,118±0,052	0,1197±0,035	0,154±0,074
Ig M, г/л	2,49±0,94	1,45±0,42*	1,5±1,27*	2,19±1,21	2,35±1,07
Ig G, г/л	17,4±0,85	13,56±3,4	15,8±4,24	16,11±3,5	16,35±3,97

тройной режим ИТ позволил достичь снижения большинства исследуемых параметров в первые месяцы после лечения ( $p < 0,05$ ) и значительного клинического улучшения по оценке больных. При проведении пульс-терапии МТ также отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей в первые месяцы. Уже через 6 мес наблюдения основные параметры суставного синдрома достоверно не отличались от исходных, хотя достоверное снижение уровня СРБ прослеживалось на протяжении года наблюдения ( $p < 0,05$ ).

При сравнении эффективности ИТ в целом по критериям EULAR и ACR с результатами лечения в контрольной группе получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ), что отражено на рис. 1, 2. Оценка эффективности ИТ по критериям EULAR по сравнению с контрольной группой показала, что через 3 мес в исследуемой группе улучшение достигнуто у 77,4% больных против 15,2% в контроле ( $p = 0,0226$ ). В дальнейшем через 6 мес положительные результаты ИТ сохранялись у 60,6% пациентов, а в контрольной группе – лишь у 26,8% ( $p = 0,0442$ ).

При оценке критериев ACR получены сходные различия в эффективности ИТ и результатах лечения в контрольной группе: 50% улучшение достигнуто у 29,7% больных через 3 мес после ИТ и у 3,7% – в

контроле ( $p = 0,0473$ ). Через 6 мес в группе ИТ 50% улучшение сохранялось в 24,5% случаев, а в контроле – число больных с улучшением по ACR 50 увеличилось до 9,7% ( $p = 0,0482$ ), что может объясняться постепенным нарастанием эффекта БПВП.

Также оценивали эффективность различных режимов ИТ по критериям EULAR и ACR (рис. 3–5). При использовании ПФ, синхронизированного с пульс-терапией ГК или ГК+ЦФ, хороший эффект по критериям EULAR достигнут у 91% больных через 1 мес, но через 6 мес он сохранялся лишь у 38,6% обследованных. Подобная картина прослеживается и при использовании критериев ACR: 50% улучшение

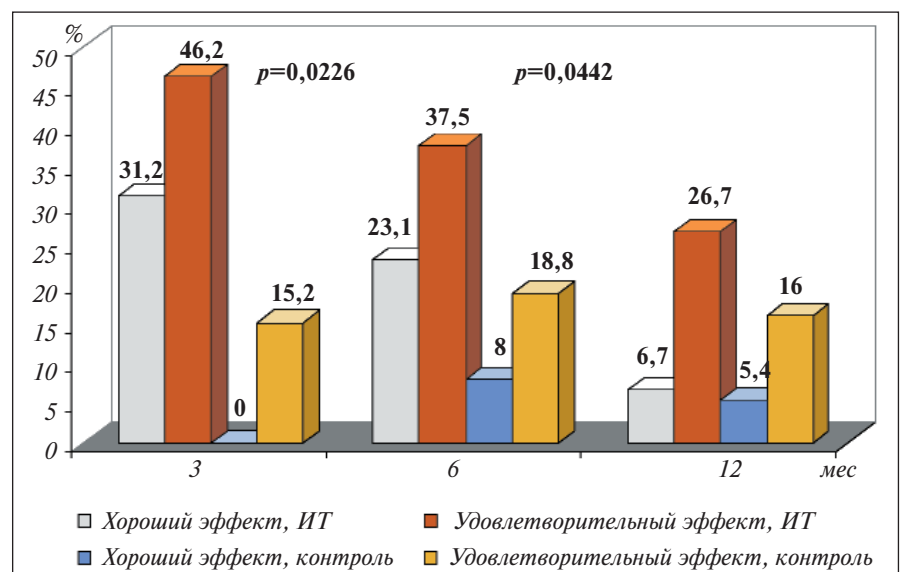


Рис. 1. Эффективность ИТ по критериям EULAR по сравнению с контролем

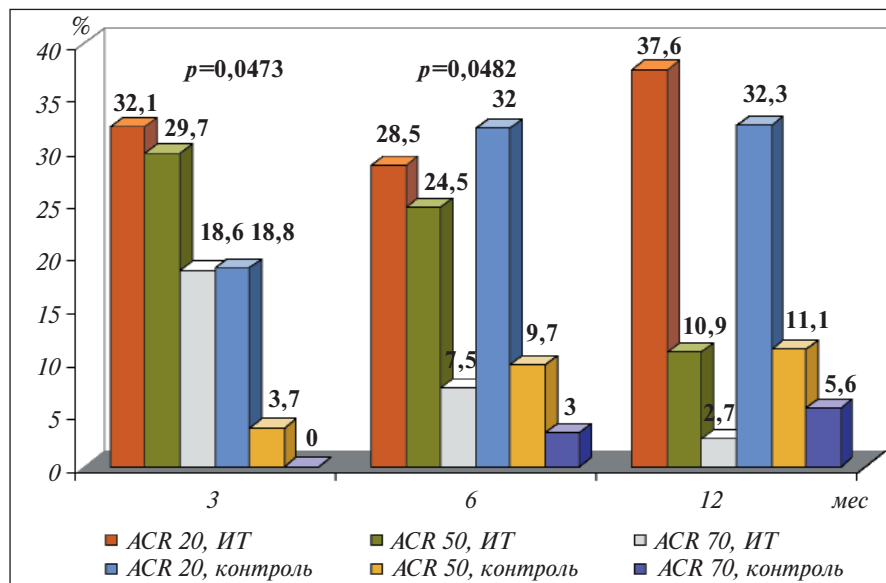


Рис. 2. Эффективность ИТ по критериям ACR по сравнению с контролем

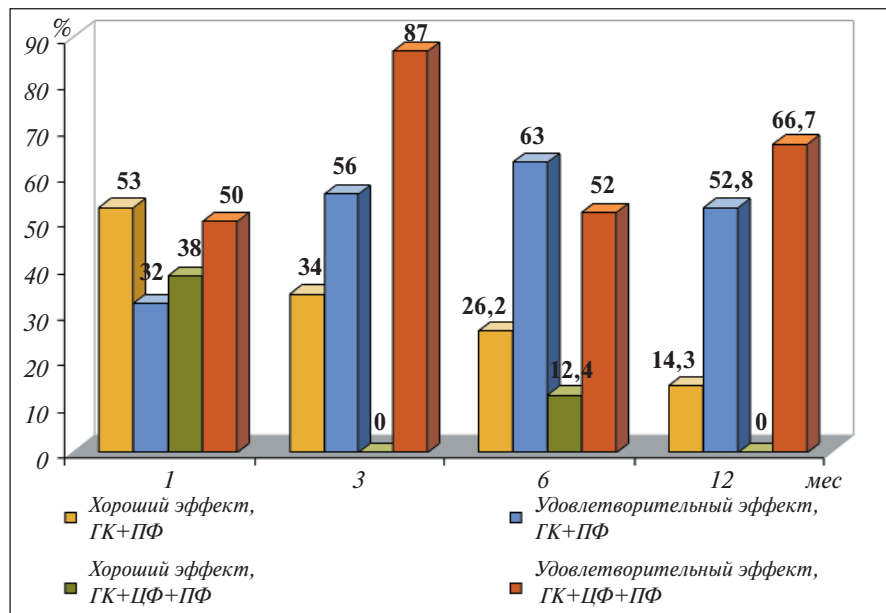


Рис. 3. Эффективность двух режимов ИТ по критериям EULAR

отмечено через 1 мес у всех пациентов, получивших ПФ с пульс-терапией ГК, и у 25% получивших ПФ с ГК+ЦФ, тогда как через 6 мес 50% улучшение сохранялось у 33,5 и 21% соответственно. Более высокая эффективность пульс-терапии МТ также отмечалась в первые месяцы после лечения: положительные результаты по критериям EULAR достигнуты у 64,6% больных через 1 мес, они сохранились через 6 мес у 43,5%, а 50% улучшение по критериям ACR отмечено у 27,4 и 18,4% соответственно. Достоверных различий в эффективности между отдельными вариантами ИТ не выявлено ( $p>0,05$ ).

Высокий эффект ИТ в первые месяцы после ее проведения представляется закономерным и объясняется мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием различных вариантов пульс-терапии. Влияние ИТ на выраженность воспаления у больных РА подтверждается и достоверным снижением индекса активности DAS 4 в первые 3 мес по сравнению с группой контроля, в которой снижение индекса DAS 4 отмечается через 12 мес после начала терапии БПВП ( $p<0,05$ ). На рис. 6 представлена динамика индекса DAS 4 при различных вариантах ИТ и у пациентов контрольной группы. Следует отметить, что исходные значения индекса DAS 4 у всех больных были высокими:  $4,11\pm 1,26$  у получавших пульс-терапию ГК + ПФ,  $3,84\pm 2,37$  у получавших ПФ в сочетании с пульс-терапией ГК + ЦФ,  $3,78\pm 1,96$  у получавших пульс-терапию МТ и  $3,82\pm 1,84$  в контрольной группе.

Наиболее важным при оценке эффективности любого варианта терапии РА является изучение влияния медикаментозного воздействия на рентгенологическое прогрессирование артрита, поскольку исход болезни определяется не только общей активностью РА, но и усугублением эрозивного артрита, приводящим в

дальнейшем к формированию стойких костных деформаций. В связи с этим по рентгенограммам кистей и стоп мы оценили счет эрозий у больных в течение года после ИТ и в контрольной группе (рис. 7). При изучении динамики рентгенологических изменений не отмечено замедления прогрессирования эрозивного артрита под воздействием ИТ, несмотря на достижение определенного контроля за активностью РА. Отсутствие достоверного влияния ИТ на рентгенологическое прогрессирование в течение года вполне объяснимо кратковременностью ее эффекта. В контрольной группе выявлен меньший прирост счета эрозий в течение года, что, вероятно, связано с антидеструктивным влиянием БПВП.

Наибольший прирост эрозий выявлен у получавших пульс-терапию ГК + ЦФ в сочетании с ПФ, при сравнении с контролем различия достоверны ( $p < 0,05$ ). На наш взгляд, это объясняется более агрессивным течением РА, потребовавшим применения схемы ИТ с включением пульс-терапии и ГК + ЦФ, синхронизированной с ПФ. С другой стороны, можно также предполагать, что более значимое прогрессирование эрозивного артрита за год наблюдения связано и с недостаточной эффективностью болезнь-модифицирующей терапии как до, так и после интенсификации лечения, что не позволило достичь адекватного контроля над активностью РА.

**Заключение.** Таким образом, программы интенсификации терапии РА позволяют повысить ближайшую эффективность лечения, достоверно уменьшая проявления суставного синдрома, снижая лабораторную активность и купируя системные проявления заболевания. ИТ в ряде случаев может стать необходимым выбором в отсутствие альтернативы при сохраняющейся высокой активности РА из-за неэффективности монотерапии БПВП, ком-

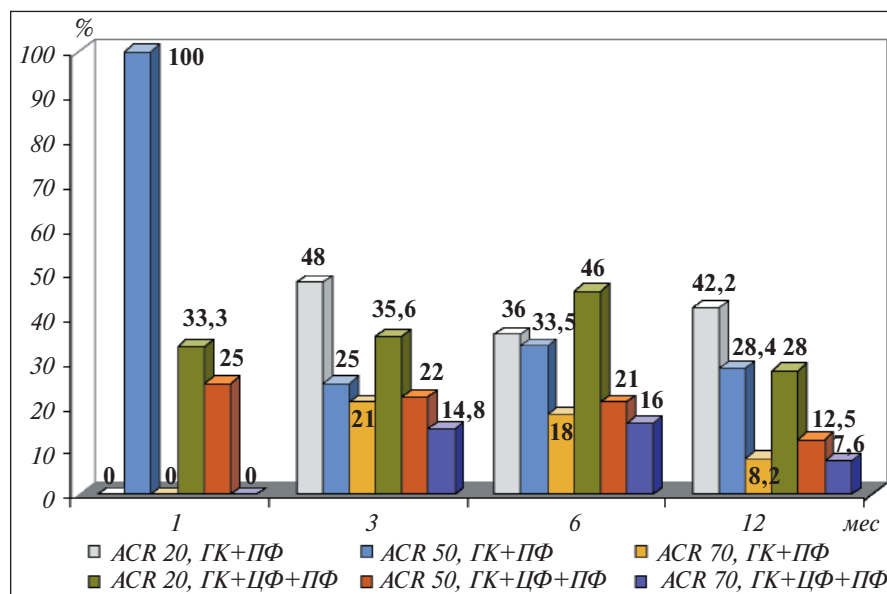


Рис. 4. Эффективность двух режимов ИТ по критериям ACR

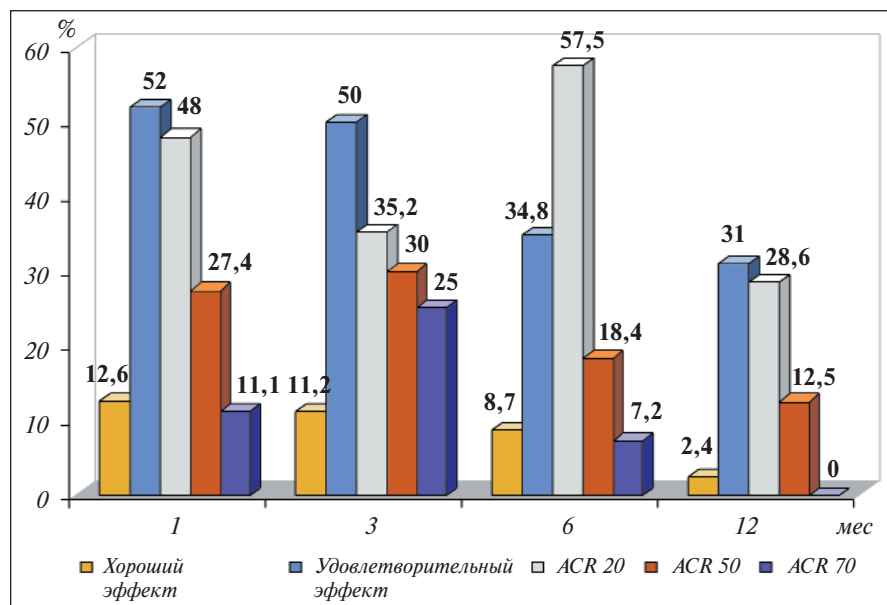


Рис. 5. Эффективность пульс-терапии ИТ по критериям EULAR и ACR

бинированной терапии или при развитии серьезных побочных явлений. Пульс-терапия МТ может использоваться у пациентов с сопутствующей АГ и при наличии системного остеопороза, когда повышается риск применения мегалоз ГК. Однако необходимо помнить, что удержать ближайший положительный эффект ИТ можно только при условии усиления болезнь-модифицирующей терапии, проводимой после окончания курса ИТ. В клинической практике ревматолог чаще прибегает к ИТ, когда по объективным и субъективным причинам трудно активизировать базисную терапию. Так, лечение РА высокими дозами МТ (20–25 мг/нед) требует более жесткого мониторинга побочных реакций, замена МТ на лефлуномид часто сопряжена с экономическими трудностями, комбинированная базисная терапия также удорожает лечение и требует внимательного отношения к возможным токсическим проявлениям. Наконец, наиболее сложная задача стоит перед ревматологом, когда высокая активность заболевания сохраняется и после попыток усиления базисной терапии. Согласно международным рекомендациям в такой ситуации должны назначаться биологические препараты, доступность которых для больного РА в России неодинакова в разных регионах. Поэтому, несмотря на доказанную высокую эффективность биологической терапии, ревматолог не всегда имеет возможность применять ее у больных с сохраняющейся активностью РА, особенно в дебюте болезни. Вероятно, в подобных условиях врач может использовать и ИТ

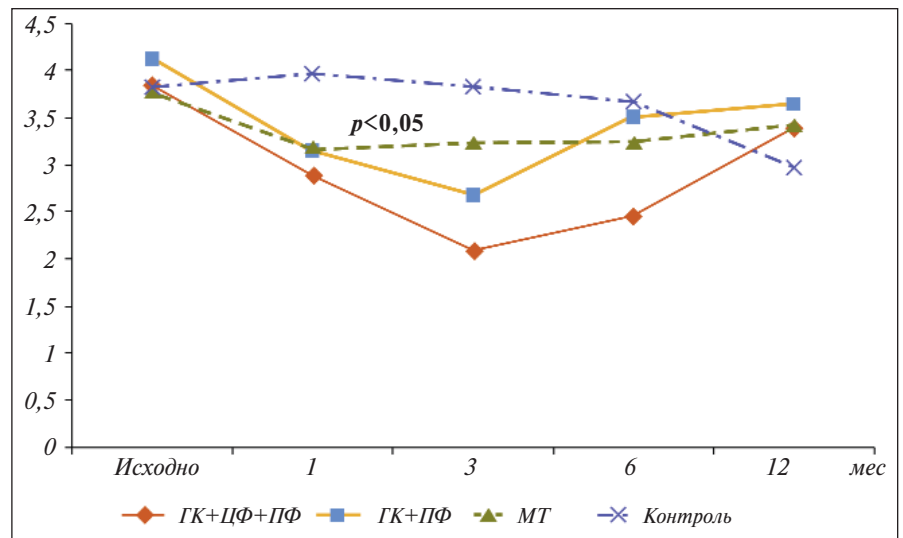


Рис. 6. Динамика DAS 4 при различных вариантах ИТ и в контроле

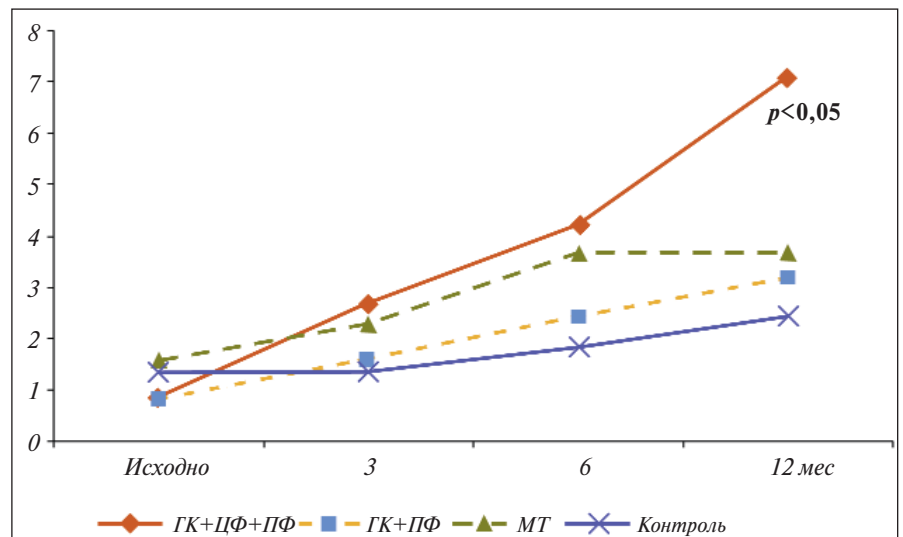


Рис. 7. Динамика счета эрозий в течение года при различных вариантах ИТ и в контроле

при условии адекватной оценки показаний к такому лечению и проведения болезнь-модифицирующей терапии согласно рекомендациям. При этом следует помнить, что эффективность ИТ и ее влияние на прогрессирование РА не подтверждены критериями доказательной медицины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите (Американская коллегия ревматологов, 2008 г.). Клин фармакол тер 2009;1:2–7.
3. Saag K., Teng G., Patkar N. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:762–84.
4. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006;118 с.
5. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер арх 2007;5:5–8.
6. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ 2006;8(14):573–7.
7. Моисеев В.С., Козловская Л.В. Ранний ревматоидный артрит: лучшая схема фармакотерапии (исследование BeST). Клин фармакол тер 2009;1:56–60.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации. Врач 2007;1:38–41.
9. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Со-



ловьев С.К. и др. Комбинированная интенсивная терапия ревматоидного артрита с системными проявлениями. Тер арх 1995;8:59–62.

10. Соловьев С.К. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. От казуистики к повседневности. В кн.: Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.) Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001;215–24.

11. Соловьев С.К. Интенсивная терапия ревматических заболеваний (лекция). РМЖ 2004;20:1164–7.

12. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М.: МИК, 2001.

13. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000.

14. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М., 2009.

15. Tsuda H., Yokoyama M., Hashimoto H. Plasmapheresis for patients with rheumatoid arthritis. Nippon Rinsho 1992; 50: 543–546.

16. Ueki Y., Yamasaki S., Kanamoto Y. et al. Evaluation of filtration leucocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology

2000;39(2):165–71.

17. van der Veen M.J., Bijlsma J.W. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis Clin Rheumatol 1993;12(4):500–5.

18. Weusten B., Jacobs J., Bijlsma W. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. Semin Arthr Rheum 1993;10:152–6.

19. Andersen P.A., West S.G., O'Dell J.R. et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunological effects in a randomized double-blind study. Ann Intern Med 1985;103:489–96.

20. Michaels R.M., Nashel D.I., Leonard A. et al. Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1982;25:339–41.

21. Rau R., Herborn G. Intravenous treatment of highly active rheumatoid arthritis with methotrexate. J Rheumatol 1986;9:123–8.

22. Bauer H., Breitbart A., Brado B. et al. Intravenous intensification of MTX therapy in severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993;36:232.

23. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чиклики А.С. Клинико-лабораторная ремиссия у больного ревматоидным артритом

после применения синхронной программной интенсивной терапии. Науч-практич ревматол 2001;2:69–73.

24. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чиклики А.С. Экстракорпоральная терапия ревматоидного артрита. Тер арх 2001;6:70–5.

25. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чиклики А.С. и др. Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2000;1:55–61.

26. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чиклики А.С. и др. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. Тер арх. 2002;5:52–7.

27. Соловьев С.К., Иванова М.М. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний.

Пульс-терапия. Тер арх 2009;6:73–8.

28. Pincus T., Strand V., Koch G. et al. An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of active treatment from that of placebo as effectively as the American College of Rheumatology 20% response criteria (ACR 20) or the disease activity score (DAS) in a rheumatoid arthritis clinical trial. Arthr Rheum 2003;48(3):625–30.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПРИ ПОДАГРЕ

С.Е. Мясоедова, Е.А. Кожевникова

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

*В результате открытого исследования эффективности и переносимости растительного комплекса Урисан у 21 пациента с подагрой установлены умеренное антигиперурикемическое действие данного комплекса, отсутствие побочных эффектов при приеме в течение месяца, отличная и хорошая переносимость по оценке врача и больного.*

**Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, Урисан.

**Контакты:** Светлана Евгеньевна Мясоедова [msmee@mail.ru](mailto:msmee@mail.ru)

### NEW OPPORTUNITIES FOR CORRECTION OF HYPERURICEMIA IN GOUT

S.E. Myasoedova, E.A. Kozhevnikova

Ivanovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

*An open-labeled study of the efficiency and tolerability of the herbal preparation Urisan used for one month in 21 male gout patients has revealed that the agent has moderate antihyperurecemic activity, no adverse reactions, and excellent or good tolerability in the appraisal by physicians and patients.*

**Key words:** gout, uric acid, hyperuricemia, Urisan.

**Contact:** Svetlana Evgenyevna Myasoedova [msmee@mail.ru](mailto:msmee@mail.ru)

Подагра – системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости первичной

подагрой в течение последних 20 лет [2]. По данным многоцентрового исследования, ее частота в Великобритании в 1991 г. увеличилась в 3 раза по сравнению с 1970 г. [3]. Имеются существенные географические и этнические различия в заболеваемости подагрой. При этом в настоящее время прослеживается рост распро-