

1. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:2–25.
2. Stone J.H. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate*, 2008, version 16.2
3. Askling J., Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2008;20:138–44.
4. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for the rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
5. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.
6. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthr Rheum* 2007;56:1417–23.
7. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер* 2006;1–5:55–8.
8. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007;179 с.
9. Edwards J.C., Szczepanski L., Szczepanski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
10. Emery P., Fleischmann R., Filipowich-Sosnowska A. et al. for the DANCER study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1390–400.
11. Keystone E.C., Emery P., Peterfy C.G. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 3 Apr, on line.
12. Keystone E.C., Fleischmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. *Arthr Rheum* 2007;56:3896–908.
13. Van Vollenhoven R.F., Gabay C., Hetland M.L. et al. Seven-hundred and fifty patients treated with rituximab for RA in European registers: base-line data analysis from collaboration European Registries for Rituximab in RA (CERERRA). *ACR*, 2008, San Francisco, 362 (abstract).
14. Амирджанова В.Н., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данных российского регистра). *Науч-практич ревматол* 2009;прил.:73–8.
15. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 738 с.
16. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum* 1993;36:729–40.
17. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
18. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
19. Fransen J., Creemers M.C., van Riel P.L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252–5.
20. Prevoo M.L., van Gestel A.M., van't Hof M.A. et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101–5.
21. Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in general and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(7):1478–87.
22. Van Riel P.L., Taggart A.J., Sany J. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: The ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–83.
23. Valleala H., Korpela M., Mottonen T. et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. *Scand J Rheumatol* 2009;Jul 6:1–5.
24. Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K. et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1505–13.

Поступила 08.04.10

Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева, М.Ю. Тельных, Е.А. Галушко,  
руководители ревматологических центров\*

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИИ (ИРАКЛ). СООБЩЕНИЕ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ГИБП

Контакты: Шандор Федорович Эрдес [erdes@irramn.ru](mailto:erdes@irramn.ru)

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) открыли новые перспективы в лечении ревматоидного артрита (РА), изучена их эффективность и переносимость, установлены показания и противопоказания. Однако их широкое использование огра-

ничивается высокой стоимостью. В России терапию ГИБП оплачивает государство. Для планирования и оптимизации расходов необходимо иметь стандартизованные показания и знать число больных, которые нуждаются в биологической терапии.

**Цель.** Определить потребность в применении ГИБП (в частности, ингибиторов некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО  $\alpha$ ) больным РА в реальной клинической практике России.

**Материал и методы.** Исследование включало 2 этапа. На первом экспертным методом была разработана стандартизованная шкала для определения показанности терапии ГИБП у больных РА (СташРА). Учитывались активность (по DAS 28) и длительность заболевания, скорость прогрессирования и переносимость предшествующих базисных противовоспалительных препаратов, в том числе метотрексата (МТ) в дозе  $\geq 15$  мг/нед. Каждый показатель оценивался в баллах. В зависимости от суммы баллов (min 0, max 10) больных разделяли на 4 группы: 1 – ГИБП абсолютно показаны ( $\geq 7$  баллов); 2 – скорее показаны (5–6 баллов); 3 – скорее не показаны (3–4 балла); 4 – абсолютно не показаны ( $< 3$  баллов). На втором этапе одновременно было обследовано 1810 больных РА (средний возраст  $54,1 \pm 11,4$  года, соотношение М:Ж – 1:5,2), удовлетворяющих критериям ACR 1987 г., из реальной клинической практики в 23 регионах России. Средняя длительность болезни – 8,8 года (min – 3 мес; max – 30 лет), активность по DAS 28  $5,5 \pm 1,4$ . Преобладали больные с умеренной (DAS 28 = 3,2–5,1) и высокой (DAS 28  $> 5,1$ ) степенью активности РА (27 и 65% соответственно). МТ принимали 69% (средняя доза  $12,5 \pm 2,5$  мг).

**Результаты.** Среди 1810 пациентов 4,4% больных имели противопоказания для назначения ГИБП. В соответствии со СташРА, среди больных РА в 6% случаев была абсолютно не показана терапия ГИБП, а у 52,7% имелись показания к назначению ГИБП (абсолютно – 9,5%, скорее показаны – 43%). Из них только 0,5% больных ( $n=7$ ) набрали максимальное количество баллов (9); 2,2% больных ( $n=33$ ) – 8 баллов; 6,8% ( $n=101$ ) – 7 баллов.

**Заключение.** Разработанная и апробированная на популяционном уровне стандартизованная шкала для определения потребности в терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  больных РА (СташРА) способствует уменьшению субъективизма в назначении этих лекарственных средств и оптимизации финансовых расходов на лечение больных РА в реальной клинической практике России.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, лечение, потребность в ингибиторах фактора некроза опухоли  $\alpha$

\*Блинова Р.А., городской КДЦ, Пермь; Богданович О.В., ПОМЦ, Нижний Новгород; Банникова И.Г., ОКБ, Сургут; Василенко А.А., ОКБ, Великий Новгород; Виноградова И.Б., ОКБ, Ульяновск; Давыдова А.Ф., ККРБ, Краснодар; Дмитриева А.А., ГосРГМУ, Ростов-на-Дону; Дубиков А.И., МУЗ «Городская клиническая больница №2», Владивосток; Евтеева Н.М., ОКБ, Салехард; Елонаков А.В., МОНИКИ, Московская область; Земерова Е.В., окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; Злобина Т.И., ГКБ №1, Иркутск; Ивлиanova Е.П., Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург; Камалова Р.Г., РКБ, Уфа; Лиля А.М., СПбМАПО, Санкт-Петербург; Масесова Н.С., поликлиника №1 УДП РФ, Москва; Оттева Э.Н., ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; Пешехонова Л.К., Воронежская ЖДБ, Воронеж; Попова Т.А., Городской ревматологический центр (городская больница №40), Екатеринбург; Салихов И.Г., КГМУ, Казань; Семагина О.В., ОКБ им. М.И. Калинина, Самара; Сороцкая В.Н., Тульская ОКБ, Тула; Фадиенко Г.Р., Тюменский областной ревматологический центр, Тюмень; Шмидт Е.И., 1-я ГКБ, Москва

## RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY DETERMINING THE NEEDS FOR GENETIC ENGINEERING BIOLOGICALS FOR THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA (IRACL)

### COMMUNICATION 2. DETERMINATION OF NEEDS FOR GENETIC ENGINEERING BIOLOGICALS

Sh.F. Erdes, O.M. Folomeyeva, E.A. Telnikh, E.A. Galushko, Heads of Rheumatology Centers\*

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

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

Genetic engineering biologicals (GEBs) show promises in treating rheumatoid arthritis (RA), their efficacy and tolerability have been studied and indications and contraindications defined. However, the extensive application of GEBs is limited due to their high cost. In Russia, GEB therapy is paid by the government. To plan and optimize expenditures, it is necessary to have standardized indications and to know the number of patients who need biological therapy.

**Objective:** To define a need for GEBs (tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors) in patients with RA in real clinical practice in Russia.

**Subjects and methods.** The study comprised 2 stages. At Stage 1, the expert method was used to develop a standardized scale to define indications for GEB therapy in patients with RA (StansRA). Disease activity (DAS 28) and duration, progression rate, and tolerability of earlier used basic anti-inflammatory drugs, including methotrexate (MT) in a dose of  $\geq 15$  mg/week were considered. Each index was estimated as scores. According to the total scores (min 0, max 0), the patients were divided into 4 groups: 1) GEBs are absolutely indicated ( $\geq 7$  scores); 2) more likely indicated (5–6 scores); 3) more unlikely indicated (3–4 scores); 4) absolutely contraindicated ( $< 3$  scores). At Stage 2, a total of 1810 patients with RA (mean age  $54.1 \pm 11.4$  years; male/female ratio 1:5.2) who met the 1987 ACR criteria were simultaneously examined in the clinics of 23 Russia's regions. The mean disease duration was 8.8 years (min 3 months; max 30 years); DAS 28  $5.5 \pm 1.4$ . There were predominant patients with moderate (DAS 28 3.2–5.1) and high (DAS 28  $> 5.1$ ) RA activity (27 and 65%, respectively). 69% took MT (mean dose  $12.5 \pm 2.5$  mg).

**Results.** 4.4% of the 1810 patients had contraindications for GEB therapy. According to the StansRA, GEB therapy is absolutely contraindicated in 6% of cases and 52.7% had indications for GEB use (absolutely and more likely indicated in 9.5 and 43%, respectively). Of them, only 7 (0.5%) patients collected the maximum (9) scores; 33 (2.2%) patients had 8 scores; 101 (6.8%) had 7 scores.

**Conclusion.** The StansRA developed and tested at the population level aids in reducing subjectivism to use these medicines and in optimizing financial expenses on the treatment of patients with RA in real clinical practice in Russia.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment, need for tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors

\*R.A. Blinova, City Consulting Diagnostic Center, Perm; O.V. Bogdanovich, Volga District Medical Center, Nizhni Novgorod; I.G. Bannikova, Regional Clinical Hospital, Surgut; A.A. Vasilenko, Regional Clinical Hospital, Veliki Novgorod; I.B. Vinogradova, Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; A.F. Davydova, Territorial Clinical Rheumatology Hospital, Krasnodar; A.A. Dmitriyeva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; A.I. Dubikov, City Clinical Hospital Two, Vladivostok; N.M. Evtseyeva, Regional Clinical Hospital,

*Salekhard; A.V. Elonakov, Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow Region; E.V. Zemerova, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; T.I. Zlobina, City Clinical Hospital One, Irkutsk; E.P. Ilivanova, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; R.G. Kamalova, Republican Clinical Hospital, Ufa; A.M. Lila, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg; N.S. Masesova, Polyclinic One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow; E.N. Otteva, Prof. S.I. Sergeyev Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk; L.K. Peshkheonova, Voronezh Railway Hospital, Voronezh; T.A. Popova, City Rheumatology Center (Clinical Hospital Forty), Yekaterinburg; I.G. Salikhov, Kazan State Medical University, Kazan; O.V. Semagina, M.I. Kalinin Regional Clinical Hospital, Samara; V.N. Sorotskaya, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; G.R. Fadiyenko, Tyumen Regional Rheumatology Center, Tyumen; E.I. Shmidt, First City Clinical Hospital One, Moscow*

Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди ревматических болезней в связи с особенностями течения и включением присущих ему патологических процессов в круг общемедицинских проблем, таких как иммунитет и аутоиммунные реакции, воспаление, медицинская генетика, остеопороз и др. [1].

Достигнутый в последнее десятилетие прогресс в расшифровке важной патогенетической роли определенных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и цитокинов в развитии РА стал определяющим в установлении перспективных «мишеней» для противоревматической терапии. При этом исследователи не только избрали естественные биологические системы в качестве объектов воздействия, но и воспользовались их механизмами действия для создания новых лекарственных средств. Такой подход в 1990-е годы получил название «биологической терапии» [2]. В дальнейшем термин преобразовался в «генно-инженерную биологическую терапию» (ГИБТ), так как эти препараты продуцируются генно-инженерно модифицированными живыми клетками. Главным инструментом данного вида терапии являются специфические моноклональные антитела, направленные против конкретных клеток, цитокинов и их рецепторов [3–6].

К сожалению, вследствие того, что эти новые, высокоэффективные лекарственные средства очень дороги, мало кто среди российских больных с РА (чаще всего утративших трудоспособность из-за болезни) в состоянии оплатить данную терапию. Следствием этого является то, что затраты на столь дорогостоящее лечение вынужден брать на себя государственный бюджет здравоохранения. Однако ограниченность средств при относительно большом числе больных РА по стране, которое достигает почти 400 тыс. человек, требует, чтобы данный очень затратный метод лечения применялся в первую очередь у больных с наибольшей вероятностью развития максимального клинического эффекта. Для этого наиболее оптимальным является использование стандартизованных показаний для назначения данного вида терапии, разработанного на основании результатов научных исследований и накопленного опыта по применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в реальной клинической практике. Кроме того, использование таких стандартизованных показаний даст возможность сформировать когорты больных РА с разной степенью необходимости (потребности) в назначении им ГИБП, и одновременно они уменьшат субъективизм в использовании данного вида терапии.

К сожалению, в России до настоящего времени не сформулированы однозначные и четкие требования для рационального распределения бюджетных средств на лечение больных РА дорогостоящими препаратами и еще не сбалансированы затраты на терапию ГИБП. Также отсутствует дифференцированный подход к назначению этих препаратов – в зависимости от клинической картины, течения болезни.

Проведенная в НИИР РАМН первая часть работы по определению потребности в ГИБТ позволила, основываясь на мнении экспертов, разработать унифицированный подход к назначению ГИБП (в частности, ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО  $\alpha$ ) и разработать стандартизованную шкалу (ШташРА) с балльной оценкой показанности этой терапии [7]. Целью данной части исследования являлось определение доли пациентов с РА, нуждающихся в терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ , среди российской популяции больных в реальной клинической практике.

#### Материал и методы

Настоящее исследование проведено под руководством НИИР РАМН и АРР (Ассоциации ревматологов России) и основывалось на применении разработанной нами стандартизованной шкалы по определению потребности в назначении ингибиторов ФНО  $\alpha$  больным РА (ШташРА), представленной ранее [7].

В данном сообщении приведены результаты определения потребности в ГИБТ среди больных РА в российской реальной клинической практике, полученные в ходе исследования ИРАКЛ (Одномоментного эпидемиологического Исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных Ревматоидным Артритом в реальной Клинической практике), дизайн исследования и клиническая характеристика включенных больных РА были описаны ранее [8].

Для достижения поставленной в настоящей работе цели из первичной выборки, включающей 1810 пациентов, вошедших в исследование ИРАКЛ, были исключены те, которые на момент исследования или ранее получали ГИБП, так как врачи уже сделали заключение о необходимости проведения им данного вида терапии. В общей сложности таких больных было 266 человек: на момент исследования 199 пациентов получали ГИБП (инфликсимаб – 111, ритуксимаб – 74, адалимумаб – 14), раньше лечились этими препаратами еще 67 пациентов.

Таким образом, в настоящий анализ было включено 1544 (85,3%) пациента.

При определении потребности в ингибиторах ФНО  $\alpha$  для терапии больных РА придерживались следующего алгоритма: прежде всего, у больного с достоверным диагнозом РА (по критериям АСР 1987 г. [9]) исключали наличие противопоказаний для данного вида терапии (которые сформулированы в инструкциях к препаратам), после чего оценивали необходимость лечения больного препаратами данной группы при помощи стандартизованной шкалы (ШташРА).

Если в соответствии со шкалой больной набирал 7 баллов и более, считалось, что ему абсолютно показана терапия ГИБП; при наборе 5–6 баллов – скорее показана; если у больного оказывалось 3–4 балла – скорее не показана; 0–3 балла – больной не имеет показаний к лечению ингибиторами ФНО  $\alpha$ .

Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для анализа использовались методы описательной статистики: при нормальном распределении количественных признаков – критерий Стьюдента (t) и дисперсионный анализ. Качественные показатели сравнивали методом  $\chi^2$  ( $2 \times 2$  и  $2 \times n$ ), порядковые – критерием Манна–Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Как оказалось, из 1544 больных противопоказания к назначению данного вида терапии ГИБП имели 68 (4,4%): онкологические заболевания – 22 (1,4%), туберкулез – 11 (0,7%), беременность, лактация – 3 (0,2%), вирусный гепатит В – 17 (1,1%), гепатит С – 15 (1,0%).

Таким образом, в окончательный анализ вошли 1476 больных с достоверным диагнозом РА, не леченных ГИБП и не имеющих противопоказаний для их назначения. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что средний возраст этих больных составил  $53,7 \pm 11,4$  года (от 19 до 85 лет). Преобладали лица женского пола, соотношение М:Ж – 1:5,2. Средняя длительность заболевания составила почти 9 лет ( $8,8 \pm 7,9$ ). Преобладали лица с развернутой (49,9%) и поздней (32,7%) стадиями РА, очень ранняя и ранняя стадии диагностированы в 4,3 и 11,3% случаев соответственно. У большинства больных определялись высокая (65,3%) и умеренная (27,4%) степени активности заболевания. У 40,3% выявлялась III и у 38,1% II рентгенологические стадии заболевания. Системные проявления отмечены у 404 больных.

По данным фармакологического анамнеза, наиболее часто используемыми препаратами среди обследованных больных РА являлись метотрексат (69,0%) и глюкокортикостероиды (*per os*) (43,4%). Лефлуномид и сульфаса-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА, не леченных ГИБП и не имеющих противопоказаний для их назначения ( $n=1476$ )

Показатели	Количество больных РА	%
Возраст, годы	$53,7 \pm 11,4$ min=19, max=85	
Пол, М:Ж	246:1298	16:84
Длительность болезни, годы	$8,8 \pm 7,9$ , min=3 мес, max=48 лет	
Клиническая стадия:		
очень ранняя (<6 мес)	64	4,3
ранняя (6 мес – 1 год)	166	11,3
развернутая (1–2 года)	737	49,9
поздняя (>2 лет)	483	32,7
н.д.*	26	1,8
Активность заболевания по DAS 28:	$5,5 \pm 1,4$ , min=0,8; max=8,5	
ремиссия (<2,6)	20	1,4
низкая (2,6–3,2)	87	5,9
умеренная (3,2–5,1)	405	27,4
высокая (>5,1)	964	65,3
Рентгенологическая стадия:		
I	128	8,7
II	563	38,1
III	594	40,3
IV	170	11,5
н.д.	21	1,4
Системные проявления	404	27,3

*Примечание.* Здесь и далее: \*н.д. – нет данных.

лазин принимали практически одинаковые доли больных (13,0 и 14,0% соответственно), плаквенил – 4,5%. В то же время такие препараты, как азатиоприн (0,9%) и соли золота (0,8%), в настоящее время в реальной клинической практике в России для терапии РА практически не применяются.

Исходя из цели данного исследования, все больные РА были проанализированы при помощи ранее представленной стандартизованной шкалы (ШташРА). На основании числа полученных баллов пациенты были распределены на группы в зависимости от степени показанности ГИБТ, что демонстрирует табл. 2.

Как видно, наиболее многочисленными оказались 2-я группа, в которую вошли больные, набравшие 5 и 6 баллов, и 3-я группа – больные, у которых определялось

Таблица 2

Распределение больных РА по степени показанности ГИБТ в соответствии с балльной оценкой

Группы по ШташРА	Показанность ГИБТ (ингибиторами ФНО $\alpha$ )	Баллы по ШташРА	Число больных ( $n=1476$ )	%	Число больных ( $n=1476$ )	%
4-я группа	Абсолютно не показана	0	3	0,2	88	5,9
		1	18	1,2		
		2	67	4,5		
3-я группа	Скорее не показана	3	197	13,4	610	41,4
		4	413	28,0		
2-я группа	Скорее показана	5	381	25,8	637	43,2
		6	256	17,4		
1-я группа	Абсолютно показана	7	101	6,8	141	9,5
		8	33	2,2		
		9	7	0,5		

Таблица 3

Клиническая характеристика больных РА, никогда не леченных ГИБП и не имеющих противопоказаний для терапии, по группам СташРА (n=1476)

Показатели	1-я группа – абсолютно показана терапия ГИБП (n=141)		2-я группа – скорее показана терапия ГИБП (n=637)		3-я группа – скорее не показана терапия ГИБП (n=610)		4-я группа – абсолютно не показана терапия ГИБП (n=88)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<b>Клиническая стадия РА</b>								
Очень ранняя	2	1,4	21	3,3	40	6,6	1	1,1
Ранняя	10	7,1	67	10,5	80	13,0	9	10,0
Развернутая	73	52,6	316	49,6	304	49,8	44	50,0
Поздняя	55	38,2	226	35,4	173	28,4	29	33,6
н.д.*	1	0,7	7	1,2	13	2,2	5	5,3
<b>Активность заболевания по DAS 28</b>								
Ремиссия	0	0	1	0,1	5	0,8	14	15,2
Низкая	0	0	7	1,2	46	7,6	34	40,2
Умеренная	8	5,7	90	14,2	267	43,2	40	44,6
Высокая	133	94,3	539	84,5	292	48,4	0	0
<b>Рентгенологическая стадия</b>								
I	5	3,5	44	6,7	68	11,1	11	12,5
II	34	24,1	218	34,3	262	42,9	49	55,7
III	79	56,1	288	45,1	208	34,1	19	21,6
IV	22	15,6	81	13,0	62	10,2	5	5,7
н.д.	1	0,7	6	0,9	10	1,7	4	4,5
<b>Системные проявления</b>								
	86	60,9	110	32,9	62	10,3	4	4,5
<b>Предшествующая терапия МТ</b>								
Никогда не принимали МТ	0	0	44	6,9	145	23,8	39	44,3
Принимали раньше	29	20,5	150	23,5	47	7,7	4	4,5
Принимали в момент настоящего исследования	112	79,5	443	69,6	418	66,5	45	51,2

по 3 и 4 балла. В то же время анализ полученных данных позволяет заметить, что имелись больные РА как с отсутствием показаний к терапии ГИБП (0 баллов), так и с очень высокими показателями по СташРА (у 0,5% больных определялось 9 баллов). Градация больных по баллам позволила разделить их на группы по степени показанности ГИБТ. Пациентов, которым на момент исследования абсолютно, без дополнительных требований и условий, было показано назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$ , было 9,5% (1-я группа), а не нуждающихся в столь дорогостоящем лечении – всего 5,9%.

Данная балльная градация позволяет ранжировать больных даже внутри одной группы. Так, в группе абсолютной показанности терапии ГИБП имелись пациенты, клиническое состояние которых оценивалось по СташРА не только на 9 баллов (0,5%), но и на 8 и 7 баллов (2,2 и 6,8% соответственно). Таким образом, внутригрупповая градация в данном случае дает возможность выделить больных первой, а за ней – второй и третьей очередности, нуждающихся в терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ . И так по всем группам СташРА.

В табл. 3 представлена клиническая характеристика больных в зависимости от распределения на группы по СташРА. Следует отметить, что распределение больных РА по клиническим и рентгенологическим стадиям заболевания во всех четырех группах практически не различалось.

В 1-й группе больных высокая активность болезни выявлялась у подавляющего большинства пациентов (94,3%), что было свойственно и для 2-й группы (84,5%). Высокую активность имели почти половина

пациентов 3-й группы, а в 4-й группе таких больных вообще не было выявлено.

Частота умеренной степени активности в 3-й и 4-й группах была сопоставима (43,2 и 44,6%), в то время как в 1-й группе таких больных было всего 5,7%, а во 2-й – 14,2%. Почти все больные с низкой активностью болезни и ремиссией концентрировались в 3-й и 4-й группах.

Системные проявления чаще всего встречались в 1-й группе (60,9%), реже – в группе, которой скорее была показана терапия ГИБП (32,9%), а среди больных, которым скорее не показана данная терапия, они выявлялись лишь у каждого десятого.

Анализ терапии МТ показал, что больше половины больных во всех группах принимали данный препарат в момент настоящего исследования, но при этом в группе, которой была абсолютно показана терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$ , все больные когда-либо лечились МТ, а в 4-й группе почти половина больных никогда не принимали данный препарат.

В результате проведенного анализа оказалось, что ни один отдельно взятый признак (клиническая и рентгенологическая стадия, активность, системные проявления РА и лечение) не указывает с достаточной определенностью на необходимость проведения терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ : достоверных различий между анализируемыми параметрами по группам не обнаружено ( $p>0,05$ ), хотя при анализе активности РА четко видно, что в 1-й группе не было больных с ремиссией и с низкой активностью, а в 4-ю группу не попали больные с высокой активностью болезни. Также обращает на себя

Таблица 4

Сопоставление мнения врачей с данными СташРА в реальной клинической практике (n = 1476)

Группы по шкале СташРА	Да, показана ГИБТ (мнение врачей) абс. число	%	Нет, не показана ГИБТ (мнение врачей) абс. число	%	Всего
1-я группа	116	14,8	25	3,6	778
2-я группа	425	54,1	212	30,7	
3-я группа	233	29,7	377	54,6	698
4-я группа	11	1,4	77	11,1	
Итого...	785	100	691	100	1476

внимание тот факт, что 60,9% больных 1-й группы имели системные проявления РА.

В процессе проводимого исследования также изучалось мнение врачей о необходимости назначения ГИБТ конкретному больному. Данный анализ показал, что среди 1476 больных, ранее не леченных ГИБП, 53,2% нуждались (по мнению лечащего врача) в данном виде терапии. Это практически совпало с долей больных РА, которым показана терапия ГИБП по СташРА (52,7%).

Однако сравнение мнений врачей и данных, полученных на основании использования разработанной экспертной методикой стандартизованной шкалы, показало, что они совпали в 67% случаев (табл. 4). При этом положительное мнение врачей совпало со шкалой СташРА в 69% случаев (1-я и 2-я группы), а отрицательное — в 65% (3-я и 4-я группы). И хотя в общей группе наблюдалось достаточно хорошее совпадение (более 2/3), в 5% случаев результаты сравнения оказались абсолютно противоположными: у 11 больных, которым врачи рекомендовали терапию ингибиторами ФНО α, по СташРА она была абсолютно не показана, и наоборот, у 25 пациентов врачи не рекомендовали данный вид лечения, хотя по данным балльной оценки она была абсолютно показана.

Для лучшего понимания принципа назначения ГИБП в реальной российской клинической практике можно привести пример.

**Больная Д., 1948 г.р. (61 год).** Считает себя больной с 2001 г., когда впервые стали беспокоить боль и припухлость мелких суставов кистей, а также утренняя скованность в течение 2 ч. Обращалась в поликлинику по месту жительства к различным специалистам. Диагноз РА был установлен ревматологом через 8 мес. В настоящее время диагноз РА достоверный, соответствует критериям ACR 1987 г.: утренняя скованность более 30 мин, артрит мелких суставов кистей, артрит 3 и более суставов, симметричный артрит, ревматоидный фактор. Во время данного исследования у больной отмечалась высокая активность РА: индекс активности (по [10–12]) DAS 28 5,56) и наличие эрозивного артрита (рентгенологическая стадия III), системные проявления РА отсутствовали. С 2002 по 2003 г. принимала МТ (15 мг/нед), который был отменен из-за развития побочных эффектов (повышение уровня ферментов печени), с 2003 г. в качестве базисного препарата принимает сульфасалазин (4 г/сут) со слабым эффектом. Врач, который давал заключение данной больной, не рекомендовал назначение ГИБП. Если анализировать данные о пациентке при помощи шкалы СташРА, оказывается, что она набирает 8 баллов (высокая активность — 3 балла, врач оценивает течение заболевания у данной больной как быстропрогрессирующее — 1 балл, предшествующая

терапия БПВП (кроме МТ) — 1 балл, плохая переносимость МТ — 3 балла), что соответствует 1-й группе, т. е. абсолютно показана терапия ГИБП.

Таким образом, наблюдается недооценка врачом объективных факторов для назначения ГИБТ.

Хотелось бы привести еще один пример назначения ингибиторов ФНО α больному РА в реальной клинической практике.

**Больной Д., 1967 г.р. (42 года).** Считает себя больным с 2000 г., когда впервые стали беспокоить боль и припухлость мелких суставов кистей. Терапевтом по месту жительства был поставлен диагноз — реактивный артрит. Только через 5 лет больной проконсультирован ревматологом и ему установлен диагноз достоверного РА на основании критериев ACR: утренняя скованность более 30 мин, артрит мелких суставов кистей, артрит 3 и более суставов, симметричный артрит, ревматоидный фактор, АЦЦП+. Во время данного исследования у больного отмечалась высокая активность РА (DAS 28 6,42); наличие эрозивного артрита (рентгенологическая стадия IБ), системные проявления РА отсутствовали. С 2000 по 2008 г. лечился сульфасалазином в дозе 2000 г/сут со слабым эффектом, во время настоящего исследования терапия БПВП не проводилась. Врач, к которому пришел на прием данный больной, рекомендовал назначение ГИБП, основываясь на высокой активности заболевания на момент исследования и отсутствие противопоказаний к назначению ингибиторов ФНО α. Если анализировать данного больного при помощи СташРА, то он набирает только 4 балла (высокая активность — 3 балла, предшествующая терапия БПВП — 1 балл) и попадает в 3-ю группу, т. е. в настоящий момент ему терапия ГИБП скорее не показана. Целесообразно вернуться к обсуждению данного вопроса после соблюдения определенных условий, таких как назначение адекватной терапии БПВП, в частности МТ в дозе 15–20 мг/нед, либо комбинированная терапия по стандартным схемам и др. Таким образом, и в данном случае недооценка всех факторов отбора больных на лечение ГИБП, представленных в СташРА, отражилась в категоричном и поспешном решении врача.

В приведенных примерах четко прослеживается отсутствие стандартизованного подхода к назначению препаратов данной группы, и использование шкалы позволит ревматологам в повседневной практике уменьшить субъективизм в назначении дорогостоящих препаратов.

Чтобы выяснить, на чем же основывалось мнение врачей о необходимости назначения ингибиторов ФНО α, мы разделили больных на 2 группы — в одну отнесли пациентов, которым рекомендовалась данная терапия, а во вторую — которым не рекомендовалась. Как видно из табл. 5, группы показанности и непоказанности в терапии ингибиторами ФНО α

Таблица 5

Клиническая характеристика групп больных, разделенных на основании показанности ГИБТ по мнению врачей (n=1476)

Показатели	Да, показана ГИБТ (n=785)		Нет, не показана ГИБТ (n=691)	
	абс. число	%	абс. число	%
<b>Клиническая стадия РА*</b>				
Очень ранняя	17	2,2	47	6,8
Ранняя	62	7,9	104	15,0
Развернутая	409	52,1	328	47,5
Поздняя	284	36,2	199	28,8
н.д.	13	1,6	13	1,9
$\chi^2=42,74$				
<b>Активность заболевания по DAS 28*</b>				
Ремиссия	2	0,2	18	2,6
Низкая	10	1,3	77	11,1
Умеренная	117	14,9	288	41,7
Высокая	656	83,6	308	44,6
$\chi^2=257,28$				
<b>Рентгенологическая стадия*</b>				
I	37	4,8	91	13,2
II	257	32,7	306	44,3
III	383	48,8	211	30,5
IV	96	12,2	74	10,7
н.д.	12	1,5	9	1,3
$\chi^2=74,44$				
<b>Системные проявления*</b>				
	236	30,1	168	24,3
<b>Предшествующая терапия МТ*</b>				
Никогда не принимали МТ	88	11,2	140	20,3
Принимали раньше	49	6,2	28	4,1
Принимали в момент настоящего исследования	648	82,6	523	75,6
$\chi^2=25,05$				

Примечание. \*p<0,05.

достоверно различались между собой по всем показателям (p<0,05). Наиболее значимые различия имелись по активности РА (p<0,005;  $\chi^2=257,28$ ) — показателю, являющемуся основным для назначения ингибиторов ФНО  $\alpha$  согласно инструкциям по применению данной группы препаратов.

Как видно из табл. 5, в настоящее время врачи относятся к назначению ГИБП субъективно, нет однозначного стандартизованного подхода. Несомненным является тот факт, что назначения основываются на показаниях к применению, но нет четкой схемы и единообразия в формировании мнений врачей-ревматологов по данному вопросу. Разрабатывая СташРА, мы попытались более детально охарактеризовать каждый отдельно взятый признак путем присвоения ему определенного количества баллов и отобразить путем балльной оценки мнение экспертов. Врачи также являются экспертами для каждого больного, так как подходят к оценке его состояния, исходя из опыта общения с пациентом и приверженности схемам стандартной терапии. Они могут более адекватно оценить риск/пользу от применения дорогостоящих препаратов у отдельно взятого больного. Но при таком подходе человеческий фактор имеет большее значение и риск недооценки тяжести состояния более высок, чем при использовании четкого стандартизованного подхода.

#### Обсуждение

В проведенном эпидемиологическом исследовании приняли участие 25 клинических центров в 23 городах Российской Федерации: Екатеринбург, Великий Новгород, Владивосток, Воронеж, Иркутск, Казань, Краснодар, Москва (2 центра), Московская область, Нижний Новгород, Новый Уренгой, Пермь, Ростов-на-Дону, Салехард, Сама-

ра, Санкт-Петербург (2 центра), Сургут, Тула, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Хабаровск, Ханты-Мансийск.

Обследовано 1810 пациентов с достоверным РА, клиническая характеристика которых была представлена в предыдущем сообщении. Так как данное сообщение было посвящено определению потребности в ГИБТ, из анализа были исключены больные, когда-либо получавшие ГИБП, а также те пациенты, которые имели противопоказания, представленные в инструкциях к препаратам (инфекционные процессы, в том числе туберкулез; беременность и лактация). По имеющимся данным проводимых в этой области исследований, ограничением для назначения ингибиторов ФНО  $\alpha$  является и наличие у больных РА гепатита В или С, хотя опыт по лечению таких больных в мировой практике постепенно накапливается [13, 14].

Как упоминалось ранее, основной целью данной работы было определение доли больных РА, нуждающихся в назначении ГИБП в реальной клинической практике России. Для этого было проведено исследование ИРАКЛ, в ходе которого использовалась ранее разработанная нами шкала для определения потребности в назначении ингибиторов ФНО  $\alpha$  для терапии больных РА (СташРА). Оказалось, что данная терапия была абсолютно показана 9,5% пациентов. Еще 43,2% больных имели относительные показания к применению ГИБП, т. е. эти лекарственные средства следовало назначать после выполнения определенных условий, в частности, таких как оценка эффекта повышенной дозы МТ, назначение комбинированной терапии БПВП и др. Кроме того, 41,4% больных попали в группу тех, кому данная терапия скорее была не показана, так как они не набирали необхо-

димого количества баллов (низкая активность РА, хорошая переносимость и эффективность МТ и др.). Особо следует обратить внимание на 4-ю группу. Вошедшим в нее пациентам в момент данного исследования терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$  была абсолютно не показана. Это — больные, находившиеся в ремиссии или имевшие хороший клинический эффект от стандартной терапии БПВП, также в этой группе оказываются больные с противопоказаниями (в настоящем исследовании таких больных мы исключали сразу). К сожалению, в реальной клинической практике данная категория пациентов крайне малочисленна.

Как показал анализ данных по СташРА, 52,7% больных в центрах, принимавших участие в данном исследовании, нуждались в терапии ГИБП, что несколько больше, чем в НИИР РАМН (44,0%). Хотя если говорить об абсолютной показанности, то только 9,5% нуждались в данном виде терапии, в то время как в НИИР РАМН таких больных было 22,0%, поскольку на стационарном лечении находились более тяжелые пациенты, требующие в большей степени применения самого эффективного к настоящему времени лечения ГИБП. Остальным больным их назначение было целесообразно только после выполнения определенных условий.

Еще одной из задач данной работы являлся анализ мнения врачей о назначении ГИБП в реальной клинической практике. Потребность исследованных больных в ГИБП, по мнению врачей, была высокой и составила 53,2%. При этом следует отметить, что мнение врачей и стандартизованный подход совпали в 70% случаев. Это хороший результат, говорящий о том, что практические ревматологи, участвовавшие в исследовании, хорошо знакомы с особенностями назначения терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  при РА, как и эксперты НИИР РАМН, с помощью которых разрабатывалась СташРА, в большинстве случаев врачи ориентировались не на один клинический показатель, а на их сочетание.

Опыт практических ревматологов показал, что из 1810 пациентов, включенных в исследование ИРАКЛ, 266 больных либо в анамнезе, либо в момент исследования получали ГИБП. Таким образом, врачам уже приходилось решать эту проблему как минимум у каждого девятого-десятого больного. Однако общая доля больных, нуждавшихся или нуждающихся в лечении ГИБП, во всей когорте составляет практически 53%.

Как мы уточняли выше, разработанная стандартизованная шкала по определению потребности в ингибиторах

ФНО  $\alpha$  для терапии РА необходима не только для унификации самого назначения этих дорогостоящих препаратов и уменьшения субъективизма при их применении, но может помочь и в оптимизации распределения финансовых ресурсов на уровне субъекта Федерации и федеральном уровне.

Ниже представлен пример использования СташРА для оптимизации расходов на такой дорогостоящий метод терапии, как ГИБП, в реальной клинической практике.

Предположим, что в регионе зарегистрировано 1000 больных РА. Соблюдая алгоритм назначения ГИБП, исключаем из анализа больных с противопоказаниями к назначению данного вида терапии (4,4%). Соответственно остается 956 больных (1000 — 44 = 956 человек). После этого, с учетом СташРА, выделяем группу пациентов, которым абсолютно показана терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Таких больных, по нашим данным, может быть около 9,5%, т. е. 91 человек. Если имеются средства на лечение всего 5 пациентов, то следует отдать предпочтение тем, кто по СташРА набрал 9–10 баллов. Таких больных должно быть приблизительно 0,5%, т. е. 5 человек. Если возможностей больше, то следует добавлять лиц с 8 баллами (еще 21 пациент), если еще больше — с 7 баллами. Единственное, на что следует обратить внимание, так это на то, что данная система будет работать наиболее эффективно только в том случае, если все пациенты будут находиться под постоянным динамическим наблюдением и четким мониторингом течения РА у врача-ревматолога либо если больные будут включены в единую базу данных (регистр). Этот современный этап организации ревматологической помощи уже начался в ряде регионов России благодаря активной работе ревматологов на местах под руководством НИИР РАМН и АРР.

Таким образом, в результате проведенного исследования оказалось, что в реальной клинической практике терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$  абсолютно показана 9,5% пациентов с РА. Разработанная и апробированная на популяционном уровне стандартизованная шкала для определения потребности в терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  больных РА (СташРА) может способствовать уменьшению субъективизма в назначении этих лекарственных средств и оптимизации финансовых расходов на их применение.

*Благодарим руководителей и сотрудников центров, участвовавших в проведении данной работы, за сотрудничество.*

*Исследование проведено при поддержке компании ООО «Эбботт Лаборатори».*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5–7.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М.: Практическая медицина, 2009;5–7.
3. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$ . Рус мед журн 2001;9(7–8):280–4.
4. Fox D.A. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis — New perspectives. Arthr Rheum 1997;40:598–609.
5. Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF  $\alpha$  monoclonal antibody D2E7. Ann Rheum Dis 1999;58(1.1):170–2.
6. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Rev Immunol 1996;14:397–440.
7. Тельных М.Ю., Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А. Определение потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом: разработка стандартизованных показаний к их назначению. Науч-практик ревматол 2009;6:52–60.
8. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Тельных М.Ю. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинико-лабораторная характеристика российских больных ревматоидным артритом. Науч-практик ревматол 2009;6:4–13.
9. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
10. Smolen J.S. Report on the EULAR Standing Committee on International

Clinical Studies Including Therapeutic Trials. *Rheumatol Eur* 1994;23:37–9.  
 11. Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. American College of Rheumatology Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum* 1994;37:463–4.  
 12. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper

H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.  
 13. Giannitti C., Bellisai F., Ferri C., Galeazzi M. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepati-

tis C. *Exp Opin Pharmacother* 2009;10(4):579–87.  
 14. Kaur P., Chan C., Berney N. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockade: case reports. *Clin Rheumatol* 2008;27(8):1069–71.

Поступила 29.03.10

С.М. Антонова<sup>1</sup>, О.В. Бугрова<sup>1</sup>, И.А. Александрова<sup>2</sup>, Н.А. Овчинникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Росздрова,

<sup>2</sup>ООО «Клиника промышленной медицины “Оренбурггазпром”», Оренбург

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Контакты:** Светлана Михайловна Антонова [sm\\_antonova@mail.ru](mailto:sm_antonova@mail.ru)

**Цель.** Определить особенности костного обмена и оценить состояние минеральной плотности костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом (РРА).

**Материал и методы.** Обследовано 53 больных с РРА (9 мужчин, 44 женщины). Оценку маркеров метаболизма костной ткани проводили по определению остеокальцина и С-концевых телопептидов (bCrosslaps) в сыворотке крови методом электрохемолуминесценции, содержание рецептора к интерлейкину 1 II типа (ИЛ 1 RII) и ИЛ 6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) изучена с помощью метода денситометрии (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — DXA) в области дистального отдела предплечья на аппарате «DexaScan DX-10». Состояние МПКТ оценивалось у женщин в постменопаузе по T-критерию, у мужчин и у женщин в доменопаузальном периоде по Z-критерию, а также по абсолютному значению МПКТ (г/см<sup>2</sup>).

**Результаты.** Содержание bCrosslaps у больных с РРА составило  $0,5 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), остеокальцина —  $20 \pm 9,9$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), что соответственно выше и ниже контроля. Не было изменений этих параметров в зависимости от серогруппы и рентгенологической стадии заболевания. С увеличением степени активности РРА отмечалась тенденция к увеличению bCrosslaps; содержание остеокальцина не изменялось. Имелась тенденция к снижению ИЛ 1 RII и увеличению уровня провоспалительного ИЛ 6. При корреляционном анализе обнаружена связь между значением МПКТ и содержанием bCrosslaps и остеокальцина у больных РРА, а также между содержанием ИЛ 6 и bCrosslaps. При регрессионном анализе показано достоверное влияние параметров течения заболевания и иммунологических параметров на изменение МПКТ и маркеры костного метаболизма. На показатели МПКТ у больных РРА оказывали влияние также возраст и индекс массы тела (ИМТ).

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, остеопороз, маркеры костного метаболизма, интерлейкины

### SOME BONE METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

S.M. Antonova<sup>1</sup>, O.V. Bugrova<sup>1</sup>, I.A. Aleksandrova<sup>2</sup>, N.A. Ovchinnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical Academy, Russian Agency for Health Care, <sup>2</sup>ООО «Clinic of Industrial Medicine», Orenburggazprom, Orenburg

**Contact:** Svetlana Mikhailovna Antonova [sm\\_antonova@mail.ru](mailto:sm_antonova@mail.ru)

**Objective:** To define the specific features of bone metabolism and to estimate bone mineral density (BMD) in patients with early rheumatoid arthritis (ERA).

**Subjects and methods.** Fifty-three patients (9 males and 44 females) with ERA were examined. Markers of bone metabolism were assessed, by measuring the serum levels of osteocalcin and C-terminal telopeptides (bCrosslaps) by electrochemoluminescence immunoassay and those of type II interleukin (IL) 1 receptor (IL1RII) and IL-6 by enzyme-linked immunosorbent assay. Bone mineral density (BMD) was studied by distal forearm densitometry (dual-energy X-ray absorptiometry) on a DexaScan DX-10 apparatus. BMD was estimated in postmenopausal women by the T-test and in men and premenopausal women by the Z-test, as well as by the absolute value of BMD (g/cm<sup>2</sup>).

**Results.** In patients with ERA, the level of bCrosslaps was  $0.5 \pm 0.3$  ng/ml ( $p < 0.05$ ) and that of osteocalcin was  $20 \pm 9.9$  ng/ml ( $p > 0.05$ ), which is accordingly higher and lower than the reference values. There were no changes in these parameters in relation to serogroup and X-ray disease stage. With higher ERA activity, there was a tendency for bCrosslaps to increase and osteocalcin to remain unchanged. There was a tendency towards decreased IL1 RII and increased proinflammatory IL-6 levels. Correlation analysis revealed a correlation between the value of BMD and the content of bCrosslaps and osteocalcin in patients with ERA and between the levels of IL-6 and bCrosslaps. Regression analysis showed a significant impact of the parameters of the course of the disease and immunological parameters on BMD changes and bone metabolism markers. Age and body mass index also affected the parameters of BMD in patients with ERA.

**Key words:** early rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone metabolism markers, interleukins