

6. Donahue R.P., Orchard T.J. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance: Associations with Cardiovascular Risk Factors and Disease. *Cardiovasc. Risk Factors*. 1993; 1: 12—8.
7. Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. Protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001; 50 (1): 159—65.
8. Passa P. Hyperinsulinemia, insulin resistance and essential hypertension. *Hormone Res*. 1992; 38: 33—8.
9. Miller G., Cruickshank J., Ellis L. et al. Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1989; 78: 19—24.
10. Okorokov A.N. Diagnosis of diseases of internal organs: Diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. Moscow: Med. literatura; 2002; Vol. 6. (in Russian)
11. Roytberg G.E., Strutynski A.V. *Internal diseases of the cardiovascular system*. Moscow; 2007. (in Russian)
12. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*. 1990; 81: 748—56.
13. Inoguchi T., Yamashita T., Umeda F. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; 47: 37—44.
14. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 25—33.
15. Amosova E.N., Shpak Ya.V. Diastolic and systolic heart failure: an attempt at a comparative analysis of the clinical characteristics, remodeling of the left parts of the heart and the quality of treatment. *Ukrainskiy terapevtycheskiy zhurnal*. 2005; 4: 4—7. (in Russian)
16. Wertkin A.L., Tkachev O.N., Novikov I.M. Painless ischemia and diabetic autonomic neuropathy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 13 (15): 1036—8. (in Russian)
17. Causse C., Allbert F.A., Marcantoni J.P., Wolfe J.E. Frequency and detection rate of silent myocardial ischemia by Holter monitoring in patients with stable coronary insufficiency under treatment. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2001; 94: 779—84.

Поступила 28.03.14
Received 28.03.14

© МАЗУРОВ В.И., АВЛОХОВА С.Р., 2014
УДК 616.72-002.77-039-085

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИТУКСИМАБ

Мазуров В.И., Авлохова С.Р.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, 191015 Санкт-Петербург

Целью работы явилось изучение показателей качества жизни у больных ревматоидным артритом, получающих лечение по разным схемам, включающим комбинацию ритуксимаба с метотрексатом и монотерапию метотрексатом. Через 12 мес лечения статистически значимое улучшение показателей качества жизни было примерно одинаковым у пациентов, находящихся на терапии ритуксимабом, назначенным впервые и при неэффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухолей α, и у пациентов, принимавших метотрексат.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ритуксимаб; качество жизни; индекс HAQ, опросник SF-36.

Для цитирования: Клин. мед. 2014; 12: 42—48.

THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH RITUXIMAB

Mazurov V.I., Avlokhova S.R.

I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Sankt-Peterburg, Russia

The aim of the work was to assess the quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate or methotrexate monotherapy. The statistically significant improvement of quality of life in both groups 12 months after onset of the treatment was roughly identical. Rituximab was prescribed after ineffective treatment with TNF-α inhibitors.

Key words: rheumatoid arthritis; rituximab; quality of life; HAQ-index; SF36.

Citation: Klin. med. 2014; 12: 42—48. (In Russian)

Ревматические заболевания являются одной из наиболее сложных проблем современной медицины [1]. Наиболее частым ревматическим заболеванием является ревматоидный артрит (РА), который рассматривают как аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [2—4]. Для РА характерны поражение пациентов трудоспособного возраста, хронический характер течения с выраженной тенденцией к неуклонному прогрессированию деструкции суставов и развитию различных внесуставных проявлений [5].

Социальная значимость РА во многом определяется его негативным влиянием на функциональные возможности и трудоспособность пациента. Для больных РА прежде всего характерны ограничения выполнения профессиональной и домашней работы, а в тяжелых случаях — и способности к самообслуживанию [6].

Качество жизни (КЖ) больных РА сегодня рассматривают в числе основных характеристик заболевания, критериев его исхода и оценки эффективности лечения. При изучении КЖ у больных РА основное внимание уделяют влиянию болезни на опорно-двигательный аппарат [7—9]. Исследование КЖ в медицине основано на единых

методологических подходах, включающих три основных принципа: многомерность оценки, изменяемость показателей КЖ во времени и участие больного в оценке своего состояния. Один из принципов исследования КЖ основан на изменяемости показателей КЖ во времени, что позволяет осуществлять мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии. Применение их вместе с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом [10].

Современная концепция терапии РА основана на раннем агрессивном подавлении воспалительного процесса, что достигается путем назначения базисных противовоспалительных препаратов. Ведение больного РА, однако, может сопровождаться серьезными трудностями, так как базовые противовоспалительные препараты не у всех пациентов дают достаточный эффект и, помимо этого, токсичны, что ограничивает их применение в нарастающих дозах или при развитии побочных эффектов [11].

Длительно сохраняющаяся высокая активность РА, невозможность интенсификации лечения при быстром прогрессировании заболевания, усиление костной деструкции и ухудшение КЖ требуют поиска более эффективных подходов к терапии этого заболевания [12]. Одним из инновационных методов лечения РА является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), обеспечивающих подавление активности основных медиаторов иммуновоспалительного процесса [13, 14].

Известно, что характерным для РА является стимуляция антигенпрезентирующими клетками Th1, продуцирующими провоспалительные цитокины, в том числе и основной регуляторный цитокин интерлейкин (IL) 2, который обеспечивает активизацию не только Т-, но и В-клеточного звена. Наряду с этим Т-лимфоциты могут стимулироваться интерфероном- γ , системы комплемента (С3—С5), что в ряде случаев может происходить даже без влияния антигенпрезентирующих клеток. Основными провоспалительными цитокинами, участвующими в стимуляции и прогрессировании иммуновоспалительного процесса, являются IL-1, фактор некроза опухолей α (ФНО α), IL-6, IL-17 и IL-23. В то же время развитие патологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидных факторов, антител к цитруллинсодержащим белкам), которые индуцируют воспаление и деструкцию тканей организма [15, 16].

Первыми ГИБП для лечения больных РА были ингибиторы ФНО α , к которым относятся инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб. Многочисленные клинические исследования, в особенности исследование BeST (Behandel-Strategieën), продемонстрировали улучшение клинического ответа и замедление рентгенологического прогрессирования на фоне применения ингибиторов ФНО α в комбина-

ции с метотрексатом [17, 18]. В то же время реальная клиническая практика показывает, что использование антагониста ФНО α не всегда позволяет контролировать активность РА. Известно, что от 21 до 35% больных РА прекращают применение блокаторов ФНО α в течение первого года в связи с частичной эффективностью, развитием побочных эффектов и недостаточной приверженностью пациентов к лечению [19], а значит, остается еще много нерешенных вопросов, связанных с возникновением лекарственной резистентности [20]. Наряду с обычным методом преодоления неэффективности или непереносимости препаратов первой линии — переключением на другой ингибитор ФНО α — хорошо себя зарекомендовало применение биологических препаратов с иным, нежели подавление ФНО α , механизмом действия. В частности, результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о существенной роли В-лимфоцитов в формировании иммунного ответа при РА, послужили стимулом для изучения эффективности анти-В-клеточного препарата ритуксимаба при этом заболевании [21].

С 1997 г. ритуксимаб применяли только в гематологии для лечения неходжкинских лимфом [22]. В 2006 г. препарат был зарегистрирован для лечения больных РА. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов [23]. В основе действия препарата лежит комплементопосредованная цитотоксичность, клеточно-опосредованная цитотоксичность и/или индукция апоптоза [24].

До конца не изучены показатели КЖ у больных РА в зависимости от использования различных групп ГИБП. В частности, по данным исследований RAPID 1 и FAST4WARD, в которых изучали влияние цертолизумаба пэгола на показатели КЖ, отмечено быстрое повышение функциональной активности по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire) и по всем шкалам опросника SF-36 [25, 26]. Вместе с тем до конца не изучены показатели КЖ у больных РА на фоне терапии ритуксимабом, назначенным как первый ГИБП или при неэффективности ингибиторов ФНО α .

Целью исследования было изучение показателей КЖ у больных РА, получающих лечение по разным схемам, включающим комбинацию ритуксимаба и метотрексата и монотерапию метотрексатом.

Материал и методы

Обследован 101 пациент с достоверным РА; диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Средний возраст больных составил $55,35 \pm 0,76$ года. Больные регулярно получали базисную терапию метотрексатом в дозе 10—15 мг в неделю и по необходимости — нестероидные противовоспалительные препараты и/или метилпреднизолон в дозе 4—8 мг/сут. Обследование больных проводили до начала лечения и через 6 и 12 мес терапии.

Все обследуемые были рандомизированы на группы: 50 больных получали базисный препарат метотрексат в дозе 10—15 мг в неделю (контроль), 51 больной — комбинированную терапию ритуксимабом (500 мг) и метотрексатом (10—15 мг в неделю). Ритуксимаб вводили по классической схеме: 2 внутривенные инфузии (по 500 мг каждая) с 2-недельным интервалом между ними каждые 6 мес. При этом 25 больных РА ритуксимаб был назначен изначально, а 26 — при неэффективности и/или непереносимости предшествующей терапии ингибитором ФНО α .

Количественную оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR. Эффективность терапии оценивали на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR и ACR. Оценка функциональной активности суставов осуществляли с помощью индекса HAQ (Δ HAQ), в соответствии с которым терапия может считаться неэффективной при разнице значений Δ HAQ < 0,22 балла. Умеренному клиническому улучшению соответствуют показатели $0,22 \leq \Delta$ HAQ $\leq 0,36$ (20% улучшение по критериям ACR). Эффект терапии может считаться значительным, если показатели составили $0,36 < \Delta$ HAQ < 0,8 (50% эффект терапии), выраженному клиническому улучшению соответствуют показатели Δ HAQ $\geq 0,8$ балла (70% улучшение по критериям ACR).

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки КЖ является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [27]. Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, 8 шкал (сформированных из 2—10 вопросов) и 2 суммарных измерений, которыми объединяются шкалы.

Для анализа КЖ использовали следующие шкалы:

1. Шкала физического функционирования — Physical Functioning (PF) — оценивает физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, выполнение значительных физических нагрузок. Показатель отражает объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья: чем он выше, тем большую физическую нагрузку, по мнению обследуемого, он может выполнить.

2. Шкала ролевого физического функционирования — Role Physical (RP) — показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности.

3. Шкала боли — Bodily Pain (BP) — оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность осуществлять нормальную деятельность, включая работу по дому и вне его, в течение последнего месяца: чем выше показатель, тем меньше, по мнению пациента, болевых ощущений они испытывали.

4. Шкала общего состояния здоровья — General Health (GH) — оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья пациента.

5. Шкала жизнеспособности — Vitality (VT) — подразумевает оценку ощущения пациентом сил и энергии.

6. Шкала социального функционирования — Social Functioning (SF) — оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и степень, в которой физическое или эмоциональное состояние пациента их ограничивает: чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 нед.

7. Шкала ролевого эмоционального функционирования — Role Emotional (RE) — предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или обычных повседневных обязанностей, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, ухудшение ее качества.

8. Шкала психологического здоровья — Mental Health (MH) — характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги: чем выше показатель, тем больше времени пациенты чувствовали себя спокойными, умиротворенными в течение последнего месяца.

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100 баллам. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру [27].

Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представлялось интересным изучение зависимости показателей активности заболевания и КЖ от длительности заболевания. В связи с этим на исходном этапе все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности РА. В 1-ю группу включили 30 (29,7%) больных РА с длительностью заболевания до 5 лет, во 2-ю группу — 30 (29,7%) пациентов, страдающих РА от 6 до 9 лет, в 3-ю — 41 (40,6%) пациента с длительностью заболевания более 10 лет.

В ходе исследования оказалось, что индекс активности заболевания DAS28 и показатель функционального состояния суставов HAQ не зависят от длительности заболевания и практически не различаются в исследуемых группах больных РА. Для подробного анализа показателей КЖ по всем шкалам анкеты SF-36 пациенты 1-й и 2-й групп были объединены в одну общую группу больных с длительностью заболевания не более 10 лет. При изучении показателей КЖ по шкалам опросника SF-36 выявлено статистически значимое повышение показателей SF и MH у пациентов, страдающих РА более 10 лет ($p < 0,05$; рис. 1). Необходимо отметить, что функциональный класс в группах достоверно не различался ($p > 0,05$).

Следовательно, у пациентов с длительностью РА более 10 лет отмечалось достоверно меньшее нарушение физического или эмоционального состояния как результат более благоприятного восприятия и адаптации к заболеванию по сравнению с группой больных с непродолжительным анамнезом.

Следующим этапом исследования было изучение влияния проводимой терапии на активность заболевания и показатели КЖ.

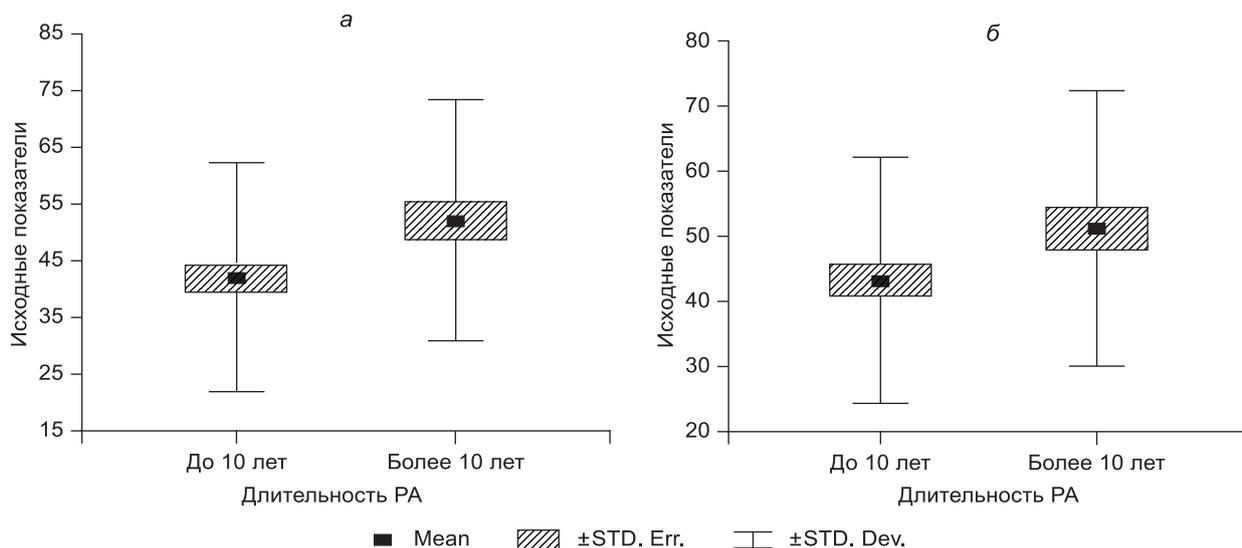


Рис. 1. Показатели SF (а) и MH (б) в зависимости от длительности заболевания в группах обследуемых больных.

Установлено, что индекс DAS28 у больных исследуемых групп исходно составлял более 5 баллов. Несмотря на некоторые различия исходных значений индекса DAS28, статистически достоверных различий до лечения не выявлено. После лечения индекс DAS28 в контроле оказался достоверно выше, чем у пациентов, получавших ритуксимаб ($p < 0,001$). Наряду с этим во 2-й и 3-й группах больных, находящихся на комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом, снижение индекса DAS28 между 6 и 12 мес лечения наблюдалось у 73% больных, в то время как в группе принимавших только метотрексат — у 49%.

При изучении показателя функционального состояния суставов у больных РА по анкете HAQ через 12 мес лечения выявлено, что наиболее значимое улучшение показателя произошло у пациентов, получавших ритуксимаб. В частности, во 2-й группе больных ΔHAQ составил 1,05 балла, в 3-й — 1,24 балла, что соответствует 70% улучшению по критериям ACR. Напротив, в 1-й группе пациентов отмечено лишь 20% улучшение по ACR (ΔHAQ 0,35 балла).

Оценка КЖ больных РА выявила повышение показателей по всем шкалам опросника SF-36 во всех группах (см. таблицу).

В начале исследования больные 1-й группы имели следующие показатели КЖ: PCS — $29,23 \pm 0,67$ балла и MCS — $33,94 \pm 1,92$ балла, 2-й группы — $29,20 \pm 1,02$ и $34,48 \pm 2,42$ балла соответственно, 3-й — $28,78 \pm 0,71$ и $32,90 \pm 2,35$ балла. После 12 мес наблюдения значения суммарных шкал физического и психологического здоровья в группе больных, получавших ритуксимаб при неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНОα, составляли $44,01 \pm 1,61$ и $51,32 \pm 2,33$ балла соответственно ($p < 0,05$; рис. 2). В 1-й группе больных отмечена менее выраженная положительная динамика и конечные данные составляли $38,21 \pm 1,11$ (PCS) и $40,77 \pm 1,56$ (MCS) балла соответственно.

Следует отметить, что наиболее значимое улучшение результатов получено при оценке по шкале ролевого физического функционирования (RP). При этом в группе больных, получающих комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, назначен-

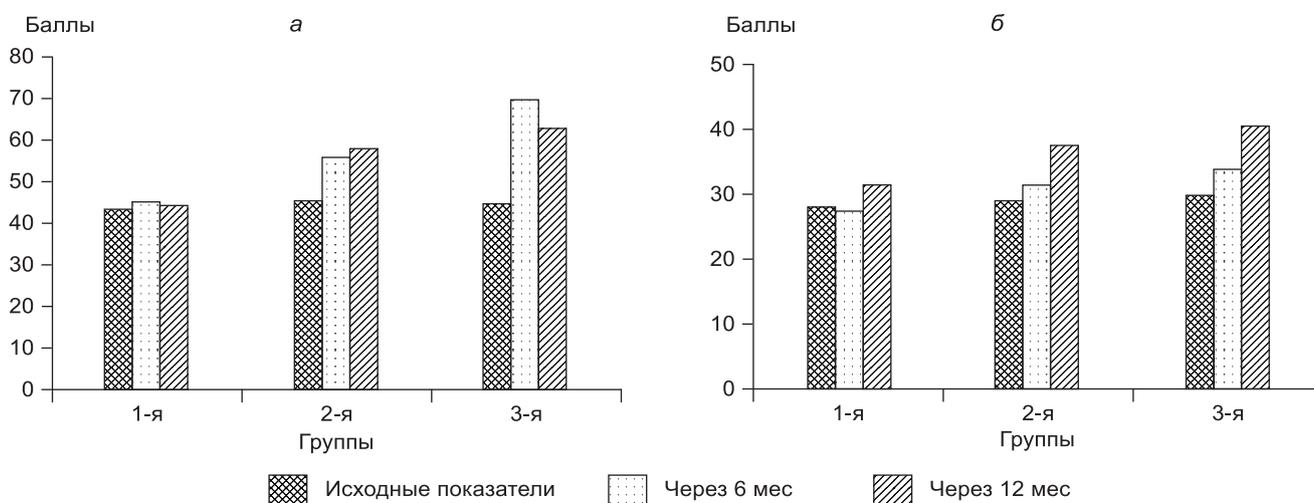


Рис. 2. Динамика показателей MCS (а) и PCS (б) в группах обследуемых пациентов.

Показатели по шкалам опросника SF-36 (в баллах) в исследуемых группах

Группа	MCS	PCS	PF	BP	VT	RE	RP	GH	SF	MH
1-я:										
исходно	33,94±1,92	29,23±0,67	24,30±2,59	35,66±2,03	37,30±2,76	23,99±4,86	13,00±2,39	41,04±1,59	45,50±2,85	46,80±2,65
P_1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
через 6 мес	38,21±2,09	31,00±0,68	30,04±2,79	36,71±1,91	43,47±2,57	23,11±4,68	21,43±3,18	41,10±1,76	51,79±2,42	55,71±2,09
P_1	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
через 12 мес	40,77±1,56	38,21±1,11	44,90±3,67	49,18±2,75	54,70±2,98	53,99±6,31	46,00±4,37	51,76±2,10	62,25±3,14	53,60±2,67
P_1	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
2-я:										
исходно	34,48±2,42	29,20±1,02	23,27±3,11	38,27±2,69	38,08±4,20	32,04±7,95	10,58±3,71	42,19±2,45	48,56±4,56	48,15±4,31
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
через 6 мес	45,72±3,04	34,26±1,13	44,20±4,14	39,40±3,17	43,00±3,72	46,65±8,17	28,00±5,07	48,12±2,96	55,00±3,06	57,12±3,04
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
через 12 мес	51,32±2,33	44,01±1,61	61,73±4,24	57,58±4,17	68,27±4,76	85,90±6,71	65,38±5,56	61,77±4,09	79,33±4,85	72,00±4,12
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3-я:										
исходно	32,90±2,35	28,78±0,71	21,80±2,46	37,48±2,96	35,80±4,21	33,32±7,45	12,00±3,27	40,88±1,89	45,00±4,27	44,16±4,26
P_3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
через 6 мес	54,84±3,08	35,78±0,90	46,43±4,00	37,95±3,13	44,76±3,56	42,84±8,65	40,48±4,72	49,71±2,89	53,57±2,75	56,95±3,08
P_3	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
через 12 мес	53,80±2,18	46,01±1,31	64,80±3,86	61,20±3,65	72,40±4,38	90,66±5,28	72,00±5,07	65,64±4,04	87,00±3,92	75,52±4,24
P_3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. P_1 — различия показателей в 1-й и 2-й группах; P_2 — различия показателей во 2-й и 3-й группах; P_3 — различия показателей в 1-й и 3-й группах.

ным как первый ГИБП, отмечено повышение значений RP на 60 баллов (в контроле 33 балла). Можно полагать, что терапия ритуксимабом у больных РА приводит к уменьшению ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей. Наряду с этим через 12 мес терапии у больных, получавших ритуксимаб, меньше всего изменился показатель ВР, который отражает интенсивность болевого синдрома, хотя в среднем он повысился более чем на 21 балл. У больных РА, принимавших только метотрексат в дозе 10—15 мг в неделю, наименьший прирост отмечен при исследовании показателя МН (шкала положительных эмоций). Этот факт, вероятнее всего, связан с наличием тревожных состояний у больных РА из-за отсутствия положительного эффекта от лечения и прогрессирования заболевания.

Следствием РА являются постоянное ощущение боли, скованности в суставах, недомогания и усталости, а также различные ограничения выполнения пациентами действий в повседневной жизни. По данным настоящего исследования, лечение ритуксимабом, назначенным как впервые, так и при неэффективности и/или непереносимости ингибиторов ФНО α в сочетании с метотрексатом, значительно улучшало физическую активность, работоспособность, уменьшало боль и утомляемость к 12-му месяцу наблюдения по сравнению с показателями у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом. При исследовании влияния терапии ритуксимабом на КЖ, которое оценивали с помощью опросника SF-36 и специфического показателя HAQ, отмечено быстрое и стойкое улучшение показателей по всем шкалам. Эти результаты являются отражением большей терапевтической активности ритуксимаба в сочетании с метотрексатом по сравнению с контролем, что существенно повлияло на функциональное состояние суставов у больных РА.

При оценке эффективности проводимой терапии в исследуемых группах по критериям ACR выяв-

лено, что через 12 мес лечения во 2-й группе снижение показателей на 20% отмечено у 20% больных, на 50% — у 31%, на 70% — у 31% пациентов, в 3-й группе — у 16, 24 и 32% больных соответственно. В группе пациентов, получающих монотерапию метотрексатом, 20% улучшение (ACR20) достигнуто у 14% больных, ACR50 — у 10%, а ACR70 — у 8%.

Таким образом, применение ритуксимаба у больных РА как с недостаточным ответом на предшествующее лечение ингибиторами ФНО α , так и назначенным в качестве первого ГИБП приводит к существенному улучшению показателей активности заболевания и КЖ по всем шкалам общего опросника (SF-36) и специфического показателя HAQ.

Выводы

1. При изучении качества жизни по шкалам опросника SF-36 выявлено статистически значимое повышение показателей по шкалам социального функцио-

нирования и психологического здоровья у страдающих ревматоидным артритом более 10 лет пациентов, отражающим определенную адаптированность к заболеванию, по сравнению с показателями у пациентов с длительностью заболевания до 10 лет.

2. Снижение индекса активности заболевания между 6 и 12 месяцами лечения наблюдалось у 73% больных 2-й и 3-й групп, получающих комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, в отличие от показателей у 49% пациентов, принимавших только базисный препарат метотрексат.

3. Через 12 мес лечения статистически значимое улучшение качества жизни было примерно одинаковым у пациентов, получающих терапию ритуксимабом и монотерапию метотрексатом. Наибольшее улучшение отмечено при оценке по шкале ролевого физического функционирования — показатель повысился у пациентов, получающих терапию ритуксимабом на 60 баллов, в то время как в контроле — на 33 балла.

Сведения об авторах:

Мазуров Вадим Иванович — д-р мед. наук, проф. акад. РАН
Авлехова София Разметовна, e-mail: s.avlokhova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. *Эпидемиология ревматических болезней*. М.: Медицина; 1988.
2. Бадюкин В.В., ред. *Ревматология: Клинические лекции*. М.: Литтера; 2012.
3. Мазуров В.И., ред. *Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей*. СПб.: Фолиант; 2001.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А., ред. *Ревматология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. Horsten N.C., Ursum J., Roorda L.D. et al. Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42 (10): 916—21.
6. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А., Галушко Е.А., Горячев Д.В., Дубинина Т.В. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010; 1:50—61.
7. Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. *Терапевтический архив*. 2007; 5: 9—15.
8. Brooks P., Voers M., Simon L. et al. Outcome measures in rheumatoid arthritis — the OMERACT process. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2007; 3: 271—5.
9. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M. et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1528—37.
10. Амирджанова В.Н. *Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии*: Дисс. д-ра мед. наук. М.; 2010.
11. Насонов Е.Л., ред. *Метотрексат: Перспективы применения в ревматологии*. М.: Филоматис; 2009.
12. Влияние базисной терапии на деструкцию суставов при раннем ревматоидном артрите: *Материалы V Северо-Западной конференции по ревматологии*. 2005 г. Санкт-Петербург. СПб.; 2005.
13. Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Иливанова Е.П., Тоголян Арег А. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2007; 9 (1):15—34.
14. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба. *Consilium Medicum*. 2006; 8: 5—7.
15. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1659—67.
16. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2009; прил. 1: 3—22.
17. Goekoop-Ruitermam Y.P., 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): a randomized, controlled trial. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52 (11): 3381—90.
18. Goekoop-Ruitermam Y.P., 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; 14: 406—15.
19. Pincus T., Yazici Y., Van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for long-term observations in standard care to complement clinical trials. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2372—5.
20. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал*. 2012; 30. URL:// http://www.rmj.ru/articles_8492.htm (дата обращения: 03.07.2013).
21. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Промежуточные результаты Российского регистра применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (препарат ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Русский медицинский журнал*. 2008; 24. URL: http://www.rmj.ru/articles_6230.htm. (дата обращения: 03.07.2013).
22. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2008; 2: 74—9.
23. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83: 435—45.
24. Мазуров В.И., Долгих С.В. *Генно-инженерная биологическая терапия ревматических заболеваний*. СПб.: Издательство СПбМАПО; 2010.
25. Osterhase J.T., Purcaru O., Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis specific work productivity survey (WPSORA). *Arthr. Res. Ther.* 2009; 11: 73.
26. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 1: 40—50.
27. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln RI: Quality Metric Inc.; 2000.

REFERENCES

1. Benevolenskaya L.I. *Epidemiology of Rheumatic Diseases*. Moscow: Meditsina; 1988. (in Russian)
2. Badokin V.V., ed. *Rheumatology: Clinical Lectures*. Moscow: Littera; 2012. (in Russian)
3. Mazurov V.I., ed. *Clinical Rheumatology: A Guide for Practitioners*. St. Petersburg: Foliant; 2001. (in Russian)
4. Nasonov E.L., Nasonova V.A. *Rheumatology: National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
5. Horsten N.C., Ursun J., Roorda L.D. et al. Prevalence of hand symptoms, impairments and activity limitations in rheumatoid arthritis in relation to disease duration. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42 (10): 916—21.
6. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A., Galushko E.A., Goryachev D.V., Dubinina T.V. et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a Russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAIS-ER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 1: 50 -61.(in Russian)
7. Amirdzhanova V.N. Rheumatoid arthritis: assessment of quality of life. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 5: 9—15. (in Russian)
8. Brooks P., Boers M., Simon L. et al. Outcome measures in rheumatoid arthritis — the OMERACT process. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2007. 3: 271—5.
9. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M. et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1528—37.
10. Amirdzhanova V.N. *Rheumatoid Arthritis and Quality of Life of Patients: Research Methodology, Validation Tools, Evaluation of the Effectiveness of Therapy*: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
11. Nasonov E.L., ed. *Methotrexate: Prospects for Use in Rheumatology*. Moscow: Filomatis; 2009. (in Russian)
12. The Influence of the Basic Treatment for Joint Destruction in Early Rheumatoid Arthritis: *Proceedings of the V Northwest Conference on Rheumatology*. 2005. Saint-Petersburg. St. Petersburg; 2005. (in Russian)
13. Maslyanskiy A.L., Mazurov V.I., Zotkin E.G., Ilivanova E.P., Totolyan A.A. Anti-B cell therapy of autoimmune diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007; 9 (1): 15—34. (in Russian)
14. Nasonov E.L. Current strategies pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: the place of infliximab. *Consilium Medicum*. 2006; 8: 5—7. (in Russian)
15. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1659—67.
16. Nasonov E.L. Rituximab treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009; pril. 1: 3—22. (in Russian)
17. Goekoop-Ruitermam Y.P., 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): a randomized, controlled trial. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52 (11): 3381—90.
18. Goekoop-Ruitermam Y.P., 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; 14: 406—15.
19. Pincus T., Yazici Y., Van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for long-term observations in standard care to complement clinical trials. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2372—5.
20. Karateev D.E., Luchikhina E.L. Rheumatoid arthritis: modern approaches to treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 30. URL:// http://www.rmj.ru/articles_8492.htm (03.07.2013). (in Russian)
21. Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Nasonov E.L. Interim results of the Russian register of application of monoclonal antibodies to B lymphocytes (the drug rituximab) in rheumatoid arthritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 24. URL:// http://www.rmj.ru/articles_6230.htm (дата обращения: 03.07.2013). (in Russian)
22. Luchikhina E.L. Rituximab: modern therapy of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2008; 2: 74—9. (in Russian)
23. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83: 435—45.
24. Mazurov V.I., Dolgikh S.V. *Genetic engineering biological therapy of rheumatic diseases*. St. Petersburg: SPbMAPO; 2010. (in Russian)
25. Osterhause J.T., Purcaru O., Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis specific work productivity survey (WPS0RA). *Arthr. Res. Ther.* 2009; 11: 73.
26. Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N. New aspects of the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: a focus on certolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011; 1: 40—50. (in Russian)
27. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln RI: Quality Metric Inc.; 2000.

Поступила 07.03.14
Received 07.03.14