

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЭВОЛЮЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Д.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить общие тенденции и вариабельность течения РА при большой продолжительности болезни, выявить параметры, определяющие отдаленный прогноз больного РА.

Материал и методы. 238 пациентов с РА (30 муж, 208 жен) наблюдались на протяжении $15,5 \pm 6,4$ года ($M \pm \sigma$). Проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование, рентгенологические изменения оценивались по методике Ларсена, функциональные нарушения в динамике определялись с помощью опросника HAQ.

Результаты. К 2002 г. продолжали наблюдаться 162 пациента (68,1%), умерли 47 (19,7%), выпали из-под наблюдения 29 (12,2%). Показатели активности болезни имели тенденцию к снижению, тогда как рентгенологические изменения и функциональные нарушения прогрессивно нарастали. По динамике показателей определялись 4 подгруппы больных РА: 1 подгруппа (16,3% больных), характеризующаяся стойко низкой активностью и медленным рентгенологическим прогрессированием; 2 подгруппа (27,3% больных) с изначально высокой активностью и медленным прогрессированием; 3 подгруппа (34% больных) с умеренной активностью и быстрым прогрессированием; 4 подгруппа (22,5% больных) со стойко высокой активностью и быстрым прогрессированием. Подгруппы достоверно различались по тяжести функциональных нарушений, частоте развития вторичного амилоидоза и летального исхода. Основными клиническими проявлениями, ассоциированными с неблагоприятным течением заболевания, были вовлечение крупных суставов в течение первых 2-х лет от начала заболевания, развитие внесуставных проявлений болезни в течение первых 5 лет от начала заболевания, появление эрозий в мелких суставах в течение первых 2-х лет от начала заболевания.

Заключение. Ряд простых клинических признаков, определяемых в первые годы заболевания (вовлечение крупных суставов, развитие эрозий и системных проявлений болезни), позволяют прогнозировать течение и отдаленные результаты наблюдения больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, многолетнее наблюдение, варианты течения болезни

Главные практические проблемы, связанные с ревматоидным артритом (РА), – это ранняя диагностика, оценка прогноза, подбор терапии, оценка ее эффективности, лечение осложнений болезни, реабилитация больных. Прогноз тем более важен, что для достижения удовлетворительного результата агрессивная, сложная и дорогостоящая терапия должна начинаться как можно раньше [7].

Сложность состоит в том, что развитие различных проявлений РА не всегда происходит параллельно. Так, H.Fuchs и соавт. [15] нашли, что рентгенологические изменения, болезненность и припухлость суставов являются независимыми друг от друга параметрами. Согласно материалам многолетних наблюдений [14, 21], большинство клинических и лабораторных показателей активности имели положительную тенденцию, в то время как рентгенологические и функциональные показатели отражали тенденцию к прогрессированию. D. Mulherin и соавт. [19], отмечая ухудшение по рентгенологическим показателям при улучшении по клиническим у большинства пациентов, заподозрили наличие особых механизмов этого процесса.

Интерес к проблеме течения РА хорошо понятен, что прекрасно выразил Л.Т. Пяй [10]: "проблема клинического течения ревматоидного артрита имеет первостепенную важность, ибо в зависимости от ее трактовки решаются во-

просы прогнозирования заболевания и оценки эффективности применяемой терапии". При этом вариабельность течения болезни настолько велика, что существует мнение о возможной нозологической разнородности пациентов, которых мы объединяем в эту группу [16]. В любом случае очевидно, что в основе различного течения болезни лежат патогенетические особенности. Это является теоретической основой для выделения вариантов РА в зависимости от особенностей течения и тяжести болезни, что и делалось неоднократно разными отечественными и зарубежными авторами (таблица 1).

Обычно выделяли 3 варианта РА – два крайних и промежуточный, который нередко называли "классическим". При этом, если крайние (наиболее благоприятный и наиболее неблагоприятный) варианты, как правило, определялись достаточно четко, промежуточный нередко "размывался".

Таблица 1 демонстрирует важный момент – отсутствие единых методических подходов к оценке течения болезни у разных авторов. С другой стороны, определенный параллелизм, имеющий место в большинстве публикаций, говорит о том, что существование отдельных вариантов РА, по-видимому, не просто способ классификации, а отражение естественной гетерогенности процесса.

Целью данного исследования было оценить общие тенденции и вариабельность течения РА при большой продолжительности болезни, выявить параметры, определяющие отдаленный прогноз больного РА.

Адрес: 115522 Москва, Кашинское шоссе, 34а, Институт ревматологии РАМН.

Тел.: 114-42-79, Факс 114-44-68, e-mail: dmitri.karateev@mtu-net.ru

Таблица 1

ВАРИАНТЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПО ОЦЕНКЕ РАЗНЫХ АВТОРОВ

Авторы	Число больных	Варианты	Частота, %
Нестеров А.И. и соавт. (1977) [9]	-	1. Медленно прогрессирующий 2. Быстро прогрессирующий	-
Masi A.T. et al. (1983) [18]	50	1. Моноциклический 2. Полициклический 3. Прогрессирующий	20 70
Крель А.А. и соавт. (1984) [5]	393	1. Легкий 2. Среднетяжелый 3. Тяжелый	35,8 43,5 20,6
Астапенко М.Г. (1989) [1]	-	1. Легкий (без заметного прогрессирования) 2. Медленно прогрессирующий 3. Тяжелый (быстро прогрессирующий)	14 66 12
Барнс К. (1990) [3]	-	1. Ремиссия после короткого эпизода артрита без остаточных явлений 2. Ремиссия с умеренно выраженными остаточными явлениями 3. Персистирующая активность с прогрессирующей деформацией 4. Прогрессирование с полной инвалидизацией	20 25 45 10
Pincus T. и Callahan L.F. (1993) [20]	-	Самоограничивающийся ("self-limited") Легко контролируемый ("easily controlled") Прогрессирующий	10 10-15 80-75
Каратеев Д.Е. (1995) [4]	361	1. Легкий 2. Средне-тяжелый 3. Тяжелый	13 72,3 14,7
Eberhardt K.B., Fex E. (1998) [13]	183	1. Рецидивирующее ("relapsing-remitting") 2. С постоянной активностью ("persistent disease pattern")	56 44
Чичасова Н.В. (2000) [11]	279 132	Варианты исхода: 1. Благоприятный (легкий) 2. Неблагоприятный 3. Крайне неблагоприятный (тяжелый) Варианты течения: 1. С исходом в стойкую ремиссию 2. Рецидивирующее течение 3. Течение с постоянной активностью	38,7 48 13,3 23,5 8,3 68,2

Материал и методы

Работа основана на многолетнем проспективном наблюдении 238 пациентов с РА. В эту группу (в дальнейшем – основная группа) были включены больные, отвечавшие следующим критериям: 1) наличие диагноза РА по критериям ACR (1987 г.) на момент включения в исследование;

2) подтверждение достоверного диагноза РА при обследовании в клинике Института ревматологии и последующем наблюдении пациента на основании объективных признаков болезни (выявление РФ в крови и/или эрозивного процесса в суставах); 3) начало заболевания в возрасте 16 лет и старше; 4) начало заболевания до 1992 г., чтобы длительность заболевания составила к моменту окончания набора клинического материала (начало 2002 г.) не менее 10 лет.

Все больные наблюдались в 3-м ревматологическом отделении Института ревматологии РАМН ИР РАМН сотрудниками лаборатории прогнозирования течения и исходов ревматических заболеваний (зав. лабораторией – проф. М.М. Иванова) и осматривались лично автором исследования. Клиническая характеристика больных основной группы приведена в таблице 2.

Все больные находились под амбулаторным наблюдением, при необходимости пациенты госпитализировались; в случае длительного отсутствия больные вызывались на консультацию активно. К моменту завершения данного исследования (2002 г.) в основной группе продолжали наблюдаться 162 пациента (68,1%), умерли 47 (19,7%), были из-под наблюдения 29 (12,2%). В статисти-

стический анализ включены 209 больных (исключены выбывшие из-под наблюдения). Длительность наблюдения в клинике ИР РАМН к 2002 г. составила в среднем $15,5 \pm 6,4$ года ($M \pm \sigma$).

Пациентам в динамике проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование. Прогрессирование деструктивного процесса в мелких суставах измерялось у 100 больных основной группы по методу Ларсена с подсчетом индекса Ларсена [17] с максимальным значением по оценивавшимся суставам 210 баллов. Рентгенограммы оценивались автором вслепую под руководством и при непосредственном участии рентгенолога д.м.н. А.В.Смирнова. При проспективном наблюдении проводилось в динамике исследование функциональных нарушений с помощью Станфордской шкалы оценки здоровья (HAQ) в ее русском варианте [6].

Статистический анализ результатов проводился на ПЭВМ. Использовались стандартные методы вариационной статистики с определением среднего арифметического значения переменной (M), среднего квадратического (стандартного) отклонения (σ) и стандартной ошибки средней величины (m). Средние значения представлялись в форме $M \pm \sigma$. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t -теста Стьюдента, а также непараметрических тестов (Mann-Whitney, Wilcoxon). При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий χ^2 . При оценке выживаемости больных использовался метод построения таблиц выживаемости с определением кумулятивной выживаемости при 10-, 15- и 20-лет-

Таблица 2
ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ
ГРУППЫ БОЛЬНЫХ РА (n=238)

Пол:	
Мужской	30 (12,6%)
Женский	208 (87,4%)
Возраст начала заболевания (годы, M±σ)	38,9±12,4 (от 16 до 72)
Длительность болезни к моменту поступления в клинику (месяцы, M±σ)	39,4±35,3
Рентгенологическая стадия на момент начала наблюдения:	
I	26 (10,9%)
IIA	40 (16,8%)
IIБ	76 (31,9%)
III	68 (28,6%)
IV	28 (11,8%)
Функциональная недостаточность на момент начала наблюдения:	
0	27 (11,3%)
1	125 (52,5%)
2	86 (36,1%)
Степень активности на момент начала наблюдения:	
1	30 (12,6%)
2	127 (53,4%)
3	81 (34,0%)
Ревматоидный фактор:	
- отрицательный	9 (3,8%)
- положительный	229 (96,2%)

ней продолжительности болезни. Для оценки влияния различных параметров на продолжительность жизни использовался метод Каплана-Мейера.

Результаты

Общие тенденции эволюции РА

Оценка динамики развития суставного синдрома в нашей группе больных показала, что наиболее рано поражаются проксимальные межфаланговые и пястнофаланговые суставы кистей, артрит которых определялся на первом году болезни у 61,7 и 65,1% больных соответственно. В среднем на 2-5-м годах заболевания появлялся артрит лучезапястных, коленных, плюснефаланговых и голеностопных суставов. Позже других появлялась симптоматика поражения тазобедренных суставов - в среднем на 10-м году болезни. Показатели выраженности суставного синдрома (число припухших суставов, индекс Ричи) изменялись волнообразно на протяжении периода наблюдения с общей тенденцией к понижению. Так, средняя величина индекса Ричи на

1-м году заболевания составила 13,3±8,1 балла, а при длительности болезни более 20 лет - 7,8±5,2 балла (p<0,01).

Среднее значение СОЭ на первом году заболевания составило 39,9±15,9 мм/ч, что оказалось максимальным значением за весь период наблюдения; после 3-го года заболевания СОЭ сохранялась на уровне 32,3±15,7 - 34,5±15,9 мм/ч (p<0,05). Высокий уровень СРБ (> 4 мг/мл при норме до 1,0 мг/мл), достоверно чаще (у 48,8% больных) определялся на 1-5 годах заболевания, чем при длительности заболевания 20 лет и более (21,6% больных, p<0,05).

В среднем эрозии в мелких суставах появлялись у пациентов основной группы через 3,8±3,7 года от начала заболевания. Формирование III рентгенологической стадии происходило в среднем через 6,9±4,1 года, а IV стадии - через 12,8±5,3 года от начала болезни. Положительной динамики рентгенологических изменений (заживления эрозий и т.д.) у пациентов нашей группы не наблюдалось. Среднее значение индекса Ларсена на 1-2 годах заболевания составило 67,5±11,7 балла (от 38 до 71), при длительности болезни более 25 лет - 134,0±29,8 (от 79 до 206 баллов). Наблюдался практически линейный рост индекса Ларсена в зависимости от продолжительности заболевания с замедлением этого процесса после 20-го года болезни. Динамика изменений была статистически высоко достоверна (p<0,01, парный t-тест) на протяжении всего периода наблюдения, в том числе и между обследованиями при большой длительности болезни (20-25 и более 25 лет заболевания). Это говорит о продолжении прогрессирования деструктивного процесса в мелких суставах даже на поздней стадии РА.

Анкетирование больных с помощью Станфордской шкалы оценки здоровья (HAQ) проводилось в 1991-2002 гг. преимущественно во время стационарного обследования. При анализе изменений индекса HAQ отмечалось быстрое его повышение в первые 5 лет болезни (с 0,51±0,37 балла на 1-м году до 1,34±0,56 на 5-м, различия достоверны, p<0,05). Затем произошло некоторое снижение среднего показателя до 1,27±0,81 (различия за период 5-10 лет болезни статистически недостоверны). С 10 по 15 годы болезни вновь шло прогрессирование функциональных нарушений с достоверным повышением индекса HAQ до 1,47±0,85 балла (p<0,05). В дальнейшем отмечен очень медленный рост показателя до 1,79±0,79 к периоду более 25 лет заболевания (различия недостоверны по сравнению с уровнем на 15 году болезни). В целом наши данные соответствуют зарубежным наблюдениям [22] и демонстрируют отчетливую тенденцию к постепенному ухудшению функционального состояния пациентов с течением времени, причем прогрессирование функциональных нарушений происходит наиболее быстро в первые 5 лет болезни.

Оценка вариативности эволюции РА

Изучение динамики основных показателей заболевания у больных РА при многолетнем наблюдении показывает, что течение болезни может быть охарактеризовано двумя параллельно действующими факторами: активностью болезни (ассоциированной с развитием внесуставных проявлений РА) и прогрессированием деструктивных изменений

ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ РА (n=209)

Активность РА	Рентгенологическое прогрессирование	
	Медленное (n=91)	Быстрое (n=118)
Низкая или умеренная с тенденцией к снижению (n=105)	34 (16,2%) больных 1 подгруппа Низкая активность Медленное прогрессирование	71 (34%) больных 3 подгруппа Низкая активность Быстрое прогрессирование
Высокая или рецидивирующая (n=104)	57 (27,3%) больных 2 подгруппа Высокая активность Медленное прогрессирование	47 (22,5%) больных 4 подгруппа Высокая активность Быстрое прогрессирование

Таблица 3

в суставах (отражением которого являются рентгенологические изменения). Принципиально возможно выделение подгрупп пациентов в зависимости от оценки этих двух факторов; в простейшем варианте активность может быть оценена как низкая и высокая, а прогрессирование – как медленное и быстрое.

В нашей группе у пациентов, имевших изначально низкую активность болезни (1 степень), она, как правило, сохранялась при обследовании в динамике (у 25 из 26 пациентов – 96,2%), и только у 1 наблюдалось повышение активности до 2 степени. Для пациентов с активностью 3 степени также была характерна устойчивость этого параметра: у 63 (76,8%) высокая активность болезни персистировала, и только у 19 (23,2%) степень активности уменьшилась. Среди больных с 2 степенью активности у 60 (59,4%) в динамике, либо сохранялась та же степень активности, либо она периодически снижалась до 1 степени, у 41 (40,6%) сохранялась преимущественно 2 степень активности с периодическим повышением до 3 степени. В связи с этим по динамике активности болезни было выделено 2 категории больных: 1) с 1 степенью активности РА в начале наблюдения или со 2 степенью активности без тенденции к ее повышению – 105 больных (50,2%); 2) с высокой (3 степени) активностью РА на момент начала наблюдения или со 2 степенью активности с периодическим ее повышением до 3 степени – 104 больных (49,8%).

Скорость прогрессирования рентгенологических изменений оценивалась ретроспективно. Если у больного к концу 10-летнего периода наблюдения была III или IV рентгенологическая стадия РА, либо эрозии в суставах были обнаружены в течение первых 2-х лет от начала заболевания, либо III стадия РА сформировалась в течение первых 7 лет болезни (то есть раньше, чем в среднем по группе, см. вы-

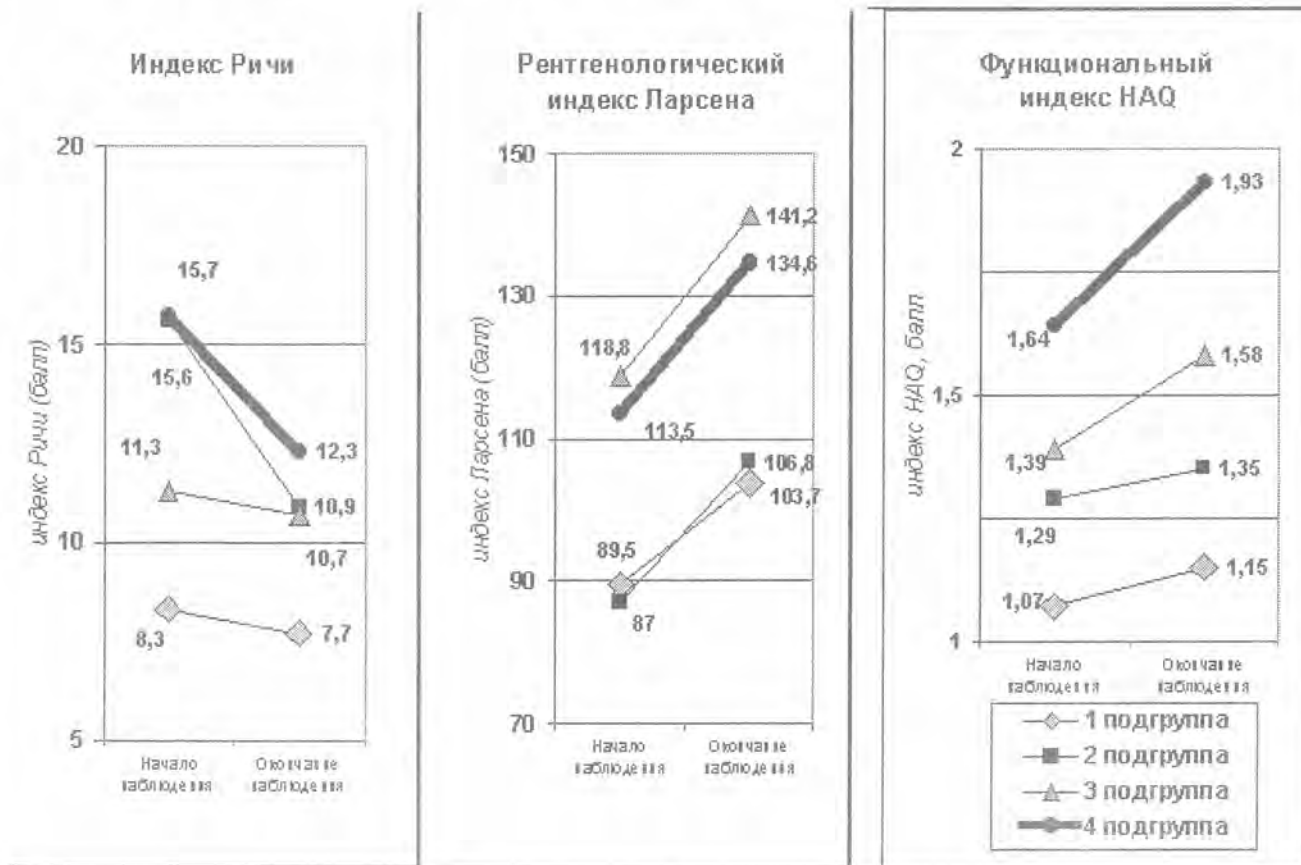
ше), – прогрессирование считалось быстрым. При отсутствии этих признаков прогрессирование считалось медленным. В результате, группу с быстрым рентгенологическим прогрессированием составили 118 (56,5%) больных, с медленным рентгенологическим прогрессированием – 91 больной (43,5%).

Сочетание оценок динамики активности болезни и рентгенологического прогрессирования позволило выделить 4 подгруппы больных РА (таблица 3). Достоверных различий между подгруппами по соотношению мужчин и женщин, характеру начала заболевания, длительности болезни к моменту начала наблюдения, частоте и времени выявления РФ в крови не было выявлено (хотя в 4-ой подгруппе оказались пациенты только с серопозитивным РА). Спектр применявшихся методов патогенетической терапии (болезнь-модифицирующие препараты, глюкокортикоиды, интенсивная терапия) был шире в подгруппах с более высокой активностью и более быстрым прогрессированием болезни (3-й и 4-й), других существенных различий по характеру терапии не было.

Выявлялись заметные клинические особенности больных разных подгрупп. Так, поражение крупных суставов (в первую очередь, коленных) на первом году болезни наблюдалось у 29,4% больных в 1 подгруппе и у 52,1%-61,4% пациентов в остальных подгруппах; различия между 1 подгруппой и остальными подгруппами достоверны ($p < 0,05$). Несмотря на общую тенденцию к снижению активности болезни с течением времени, на протяжении наблюдения сохранялись существенные различия по выраженности суставного синдрома между подгруппами с высокой активностью (2-я и 4-я) и с относительно низкой активностью (1-я и 3-я), что хорошо иллюстрирует динамика индекса Ричи (рис. 1).

Рисунок 1

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РА В ПОДГРУППАХ, n=209



Системные проявления РА появлялись значительно раньше во 2-й и 4-й подгруппах (через $4,6 \pm 3,1$ и $4,8 \pm 4,2$ года от начала болезни соответственно), чем в 1-й и 3-й подгруппах (через $13,7 \pm 7,5$ и $12,6 \pm 7,5$ года соответственно, $p < 0,05$). Появление ревматоидных узелков значительно реже наблюдалось в 1 подгруппе (у 32,4% больных) по сравнению с 70,2% во 2-й, 52,1% в 3-й и 66% в 4-й подгруппах ($p < 0,05$); раннее появление ревматоидных узелков, в том числе множественных, было характерно для больных 2-й подгруппы. Системные проявления имели место у всех больных 4-й подгруппы.

Клиническая ремиссия наблюдалась у 21 (61,2%) больных 1 подгруппы, что достоверно чаще, чем во 2-й (15 больных - 26,3%), 3-й (20 больных - 28,2%) и 4-й (7 больных - 14,9%) подгруппах ($p < 0,01$).

Рентгенологическое прогрессирование (рис. 1) оставалось более выраженным в 3-й и 4-й подгруппах (средние значения индекса Ларсена выросли на 22,4 и 21,1 балла соответственно, в то время как в 1-й и 2 подгруппах - на 14,2 и 19,8 балла соответственно). К концу наблюдения отмечались достоверные различия по средним значениям индекса Ларсена между 1-й (103,7 балла) и 2-й (106,8 балла) подгруппами с одной стороны и 3-й (141,2 балла) и 4-й (134,6 балла) подгруппами - с другой ($p < 0,01$).

Динамика функционального индекса HAQ (который зависит как от активности артрита, так и от развития деструктивных изменений в суставах) достаточно красноречиво демонстрирует различия между подгруппами (рис. 1). Можно видеть, что изначально существовавшие различия по выраженности функциональных нарушений в повседневной жизни сохранялись и к концу наблюдения ($p < 0,01$).

Рисунок 2 демонстрирует важнейшие итоги наблюдения 2 больных РА разных подгрупп. Приведена частота развития наиболее тяжелых проявлений болезни - деструктивного поражения крупных суставов (асептический некроз костей и/или эрозивный артрит, приводящие к выраженным функциональным нарушениям и инвалидизации), вторичного амилоидоза, а также частота зафиксированных случаев смерти больных от различных причин. Можно видеть, что 1-я подгруппа характеризовалась наиболее благоприятным исходом болезни, во 2-й подгруппе редко развивалось поражение крупных суставов, но наблюдался достаточно высокий процент летального исхода (преимущественно от сердечно-сосудистой патологии), для 3-ей подгруппы было характерно развитие деструктивного поражения крупных суставов (эрозия, асептический некроз костей), 4-я подгруппа представляла собой вариант "злокачественного" течения болезни с высокой частотой амилоидоза и летального исхода (в том числе от почечной недостаточности).

Выживаемость в подгруппах существенно различалась, особенно при длительности заболевания 15-20 лет. Так, в 1 подгруппе 15-летняя кумулятивная выживаемость составляла 76%, 20-летняя - 56%; во 2 подгруппе - 47% и 18% соот-

ветственно, в 3 подгруппе - 69% и 44% соответственно, в 4 подгруппе - 57% и 29% соответственно. Различия по выживаемости между 1 и 3 группами, с одной стороны, и 2 и 4 группами, с другой, (по методике Каплана-Мейера) были достоверными ($p < 0,01$).

Обсуждение

При рассмотрении разнообразия подходов к выделению вариантов РА (таблица 1) становится очевидным, что, помимо клинических наблюдений, для оценки гетерогенности болезни необходимо пользоваться определенными принципами. К сожалению, на данный момент знания о механизмах патогенеза РА не дают достаточной информации для того, чтобы объяснить вариабельность течения заболевания на основе теоретических данных.

В настоящей работе нами была сделана попытка сформировать принципы выделения вариантов течения РА, пользуясь результатами многолетнего динамического наблюдения достаточно большой группы пациентов. Исходя из динамики активности болезни и прогрессирования изменений в суставах, были выделены 4 подгруппы больных РА: 1 подгруппа (16,3% больных), характеризующаяся стойко низкой активностью и медленным рентгенологическим прогрессированием; 2 подгруппа (27,3% больных) с изначально высокой активностью и медленным прогрессированием; 3 подгруппа (34% больных) с умеренной активностью и быстрым прогрессированием; 4 подгруппа (22,5% больных) со стойко высокой активностью и быстрым прогрессированием.

Оказалось, что подгруппы имеют значительные различия по течению и исходам болезни. Для 1-й подгруппы были характерны поражение преимущественно мелких суставов, стойко низкая воспалительная активность, частое развитие длительных ремиссий, относительно невысокая инвалидизация больных и отсутствие вторичного амилоидоза. Во 2 подгруппе при изначально высокой воспалительной активности наблюдалось относительно медленное прогрессирование деструктивного процесса в суставах с одновременным ранним и частым появлением внесуставных проявлений болезни, в первую очередь ревматоидных узелков; большинство пациентов в связи с рецидивирующей активностью болезни потерял трудоспособность, была отчетливо снижена выживаемость, в первую очередь за счет сердечно-сосудистой патологии. В 3 подгруппе течение болезни носило классический характер с умеренной воспалительной активностью и достаточно быстрым нарастанием деструктивных изменений, в первую очередь в мелких суставах, поздним появлением внесуставных проявлений, частым развитием деструктивного поражения крупных суставов при большой продолжительности заболевания. Для 4-й подгруппы была характерна стойко высокая воспалительная активность, раннее вовлечение крупных суставов с деструктивным их поражением, раннее развитие множественных внесуставных проявлений болезни и амилоидоза, быстрая инвалидизация, высокий процент летального исхода, в том числе от почечной недостаточности на фоне амилоидоза.

Таким образом, выделение подгрупп РА в зависимости от активности болезни и скорости прогрессирования деструктивного процесса отражает гетерогенность болезни. Существенные различия между подгруппами по клинической картине на момент начала наблюдения, течению заболевания и исходам позволяют говорить о том, что данные подгруппы представляют собой варианты РА.

Основными клиническими проявлениями, по которым данные 4 варианта РА различались при небольшой длительности болезни (и которые, соответственно, могут использоваться для прогнозирования неблагоприятного течения заболевания), были вовлечение крупных суставов в течение первых 2-х лет от начала заболевания и развитие внесуставных проявлений болезни, в первую очередь ревматоидных узелков и капилляритов дистальных отделов конечностей, а

Рисунок 2
Важнейшие итоги наблюдения в подгруппах больных РА, n=209



течение первых 5 лет от начала заболевания (ассоциированные с постоянной или рецидивирующей высокой активностью заболевания), а также появление эрозий в мелких суставах в течение первых 2-х лет от начала заболевания (ассоциированное с быстрым прогрессированием деструктивного процесса в дальнейшем). Взаимосвязь и прогностическое значение этих признаков отмечались и ранее. Так, В.А. Насонова [8] отмечала, что у больных с системными проявлениями РА часто наблюдалось более тяжелое течение суставного процесса. Р.М. Балабанова обнаружила у пациентов с внесуставными проявлениями болезни повышение частоты деструктивного поражения крупных суставов [2]. В то же время наши данные показывают, что наличие внесуставных проявлений РА не у всех больных является показателем быстрого прогрессирования суставных изменений. Более того, при достаточно строгом подходе к диагностике системных проявлений, соответствующем принятому в нашей клинике [2], оказывается, что даже при высокой воспалительной активности манифестные внесуставные проявления могут развиваться достаточно поздно

(на 4-5-м годах болезни). Поэтому особое внимание было уделено особенностям суставного синдрома. Наши данные подтверждают мнение Р. Brennan и соавт. [12], которые провели параллель между ранним поражением крупных суставов и появлением эрозий в мелких суставах. Целью нашей работы было продемонстрировать, что эти простые клинические признаки могут успешно служить основой для классифицирования вариантов и прогнозирования отдаленных исходов РА.

Выявление на протяжении первых лет болезни основных клинических факторов неблагоприятного прогноза (вовлечение крупных суставов в течение первых 2 лет от начала заболевания, выявление эрозивного процесса в мелких суставах в течение первых 2 лет, развитие внесуставных проявлений в течение первых 5 лет от начала заболевания) может служить основанием для принятия решения о назначении агрессивной патогенетической терапии (комбинация кортикостероидов и цитотоксических препаратов, комбинированная базисная терапия, применение биологических препаратов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Рук. для врачей АМН СССР, М., Медицина, 1989, 253-311
2. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз). Дисс. д.м.н., М., 1990, 238 с
3. Барнс К.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Клиническая ревматология. Пер. с англ. Под ред. Х.Л.Ф.Каррея, М., Медицина, 1990, 53 - 85
4. Каратеев Д.Е. Комплексная оценка тяжести состояния больного ревматоидным артритом и ее значение для прогноза болезни. Автореф. дисс. к.м.н., М., 1995, 24 с.
5. Крель А.А., Чичасова Н.В., Каневская М.З. с соавт. Длительное проспективное изучение клинических вариантов РА с использованием многомерного статистического анализа. Тер. архив, 1984, 5, 68 - 75
6. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Метод. пособие для врачей, М., 2001, 32 с.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русс. мед. журнал, 2002, 10, 6, 294-302
8. Насонова В.А. Ревматоидный артрит с системными проявлениями - диагноз и прогноз. Тер. архив, 1983, 55, 7, 3 - 6
9. Нестеров А.И., Крикунов В.П., Тупикин Г.В. с соавт. Характеристика основных клинико-патогенетических вариантов инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита. Вопр. ревматизма, 1977, 1, 3-6
10. Пай Л.Т. Проблема цикличности течения ревматоидного артрита в свете долгосрочных клинико-амбулаторных наблюдений. Тер. архив, 1982, 6, 27-29
11. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и клинико-морфологические сопоставления, прогноз. Дисс. д.м.н., М., 2000, 303 с.
12. Brennan P., Harrison B., Barrett E. et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid disease: prospective cohort study. Br. Med. J., 1996, 313, 471-476
13. Eberhardt K.B., Fex E. Clinical course and remission rate in patients with early rheumatoid arthritis: relationship to outcome after 5 years. Brit. J. Rheumatol., 1998, 37, 12, 1324-1329
14. Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. J. Rheumatol., 2001, 28, 11, 2409-2415
15. Fuchs H.A., Callahan L.F., Kaye J.J. et al. Radiographic and joint count findings of the hand in rheumatoid arthritis: Related and unrelated findings. Arthr. Rheum., 1988, 31, 1, 44 - 51.
16. Kushner I. Does aggressive therapy of rheumatoid arthritis affect outcome? J Rheumatol., 1989, 16, 1, 1 - 4
17. Larsen A. A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1975, 4, 4, 225 - 233
18. Masi A.T., Feigenbaum S.L., Kaplan S.B. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 1983, 75 (suppl. 6A), 16-26
19. Mulherin D., Fitzgerald O., Bresnahan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. Brit. J. Rheumatol., 1996, 35, 12, 1263-1268
20. Pincus T., Callahan L.F. What is the natural history of rheumatoid arthritis? Rheum. Dis. Clin. North Am., 1993, 19, 1, 123-151
21. Skoumal M., Wortawa A. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. Acta Medica Austriaca, 2002, 29, 2, 52-56
22. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 2000, 43, 12, 2751-2761.

Поступила 20.12.03

*Abstract**D.E. Karateev***Basic trends and variability of rheumatoid arthritis evolution: long-term follow-up results.**

Objective. To evaluate basic trends and variability of the course of rheumatoid arthritis, to reveal parameters of long-term prognosis.

Material and Methods. 238 pts with RA (30 male, 208 female) were followed for ($M \pm \sigma$) $15,5 \pm 6,4$ years. They were investigated with standard clinical and laboratory methods. X-ray evaluation was done by Larsen method. Functional disability was investigated by Stanford Health Assessment Questionnaire.

Results. At 2002 162 (68,1%) pts continue following up, 47 (19,7%) pts died, 29 (12,2%) patients were lost to follow-up. The activity of disease had a tendency to decrease, but X-ray changes and functional lesions developed. According to the dynamics of disease, 4 subgroups of pts were defined: 1st subgroup (16,3% of pts) with stable low activity and slow X-ray progression; 2nd subgroup (27,3%) with high initial activity and slow progression, 3rd subgroup (34%) with low or moderate activity and fast progression; 4th subgroup (22,5%) with persistent high activity of disease and fast X-ray progression. The subgroups differed significantly by severity of functional lesions, by frequency of secondary amyloidosis and by frequency of lethal outcomes. The main clinical signs of unfavorable course of disease were large joint involvement during first 2 years, the development of extraarticular changes during first 5 years and the development of joint erosions during first 2 years.

Conclusion. Some simple clinical signs in the first years of disease (large joint involvement, the development of joint erosion and extraarticular lesions) allow to predict the course and long-term outcomes in the pts with rheumatoid arthritis.

Key words: *rheumatoid arthritis, long-term follow-up, subgroups, course of disease*