

Н.В. Чичасова, С.А. Владимиров, Г.Р. Иметдинова, Е.В. Иголкина, Е.Л. Насонов

Кафедра ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, Москва

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedrarheum@yandex.ru

Цель. Изучить функциональные исходы РА через 1, 3, 5 и 8 лет при различных способах проведения длительной противовоспалительной терапии.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с достоверным РА. Больные разделены на 3 группы. В I группе (n=38) больные получали только БПВП, во II группе (n=37) — БПВП в сочетании с ГК, в III группе (n=25) — синхронную программную интенсивную терапию.

Результаты. Раннее назначение терапии БПВП без использования ГК при контролируемом лечении позволяет в большей степени улучшить функциональный исход у пациентов. Отсутствие контроля за терапией приводит к ухудшению функционального исхода при РА. При длительном наблюдении отмечено уменьшение степени корреляции HAQ с параметрами, отражающими активность болезни, и увеличение корреляции HAQ с параметрами, отражающими прогрессирование РА. Развитие структурно-анатомических изменений периапартулярных тканей кисти с формированием необратимых деформаций не коррелирует с величиной HAQ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, функциональный исход.

FUNCTIONAL OUTCOMES OF RHEUMATOID ARTHRITIS DURING VARIOUS PROCEDURES OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

N.V. Chichasova, S.A. Vladimirov, G.R. Imametdinova, E.V. Igolkina, E.L. Nasonov

Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Contact: Natalya Vladimirovna Chichasova kafedrarheum@yandex.ru

Objective. To study the functional outcomes of rheumatoid arthritis (RA) 1, 3, 5, and 8 years after use of various procedures of anti-inflammatory therapy.

Subjects and methods. One hundred patients with valid RA were examined. The patients were divided into 3 groups: 1) 38 patients received basic anti-inflammatory drugs (BAIDs) only; 2) 37 patients took BAIDs in combination with glucocorticoids (GCs); 3) 25 patients had synchrous programmed intensive therapy.

Results. The early use of therapy with BAIDs without GCs in controlled therapy allows functional outcome improvement in patients in RA to greater extent. No therapy control leads to functional outcome worsening in RA. During a long follow-up, there is a reduction in the correlation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores with the parameters reflecting disease activity and an increase in the correlation of the HAQ with those reflecting the progression of RA. The development of the structural and anatomic changes in hand periarticular tissues with the formation of irreversible deformities does not correlate with the HAQ score in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, functional outcome.

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1].

РА представляет серьезную медико-социальную проблему из-за связанных с ним боли, деформации суставов и потери трудоспособности. В большинстве случаев начиная с дебюта заболевания отмечается снижение функции опорно-двигательного аппарата, которое на ранней стадии болезни определяется прежде всего активностью синовиального воспаления и может быть обратимо. Но при сохраняющейся активности синовита и связанном с ним прогрессировании деструкции в суставах со временем формируются необратимые анатомические и функциональные нарушения, наступает стойкая инвалидизация больных.

Основным принципом терапии при РА является использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). На сегодняшний день показано, что раннее назначение БПВП при проведении контролируемого лечения

способно изменить отдаленный функциональный и даже жизненный исход РА [2, 3]. Однако многообразие клинико-лабораторной симптоматики и вариантов течения РА, не всегда адекватный контроль активности болезни даже на фоне использования БПВП, развитие симптомов непереносимости усложняют задачу индивидуализированной терапии. До сих пор дискутируется вопрос о месте глюкокортикоидов (ГК) в лечении РА. Обсуждаются различные способы их применения — «bridge-therapy» как способ облегчения состояния больных на период до начала действия БПВП, длительное использование низких суточных доз ГК для снижения темпа рентгенологического прогрессирования [4–8]. Однако длительных сравнительных проспективных исследований влияния терапии БПВП или их комбинацией с ГК на отдаленные исходы РА мы не встретили.

Поскольку главной причиной инвалидизации больных РА является развитие необратимой функциональной недостаточности (ФН) суставов, целью нашего исследования было изучение функциональных исходов РА через 1, 3, 5 и 8 лет наблюдения при различных способах проведения длительной противовоспалительной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных с достоверным по классификационным критериям АКР (1987) РА, поступивших в клинику на 1—2-м году болезни и наблюдаемых в сроки 8—10 лет. Под диспансерным наблюдением на кафедре ревматологии ММА им. И.М. Сеченова в сроки до 8—10 лет находились 75 больных. Всем этим больным было начато в 1-й год РА лечение БПВП в виде монотерапии или в комбинации с ГК. 25 больных находились под наблюдением лаборатории интенсивных методов терапии НИИР РАМН в течение 1 года (на время проведения синхронной контролируемой интенсивной терапии), а далее пациенты в течение последующих 7 лет находились под наблюдением врачей по месту жительства.

В зависимости от тактики терапии все больные были разделены на 3 группы. Первую (I) группу составили 38 больных, получавших только БПВП в общепринятых терапевтических дозах. У 18 больных первым препаратом был метотрексат (МТ), у 10 — плаквенил или делагил, у 5 — сульфасалазин (ССЗ), у 4 — циклофосфан (ЦФ), еще 1 больному начинали базисную терапию с циклоспорина А и 1 — с ауропана.

Вторую (II) группу составили 37 больных, получавших терапию БПВП в комбинации с ГК. Базисная терапия во II группе начиналась с МТ у 16, с плаквенила или делагила — у 9, с ССЗ — у 6, с азатиоприна — у 3 и с ЦФ — у 2. Длительность РА к моменту начала базисной терапии составила в I группе больных $7,73 \pm 8,74$ мес (медиана 5) и во II группе — $9,06 \pm 8,07$ мес (медиана 7). Дозы ГК (в пересчете на преднизолон) к началу наблюдения варьировали от 5 до 15 мг, составив в среднем $7,84 \pm 8,81$ мг/сут (медиана 5,0 мг/сут).

Третью (III) группу составили 25 пациентов с длительностью РА $14,6 \pm 6,4$ мес (медиана 12), которым проводилась синхронная интенсивная терапия в 3 этапа. В течение первого этапа пациентам проводили 3 сеанса плазмафереза (ПФ) с интервалами между процедурами 2—3 дня с эксфузией 1800—2000 мл плазмы и синхронным введением 40 мг МТ и 250 мг метипреда. Второй этап терапии заключался в проведении аналогичной процедуры ПФ один раз в неделю в течение последующих 3 нед. На третьем этапе всем больным в качестве БПВП назначали МТ в дозе 10—20 мг внутримышечно еженедельно в течение 11 мес.

Для объективизации оценки основных параметров активности и прогрессирования болезни, функционального состояния пациентов использовались количественные методы их регистрации: общая выраженность болей в суставах в баллах — счет боли (СБ), суставной индекс (СИ) Ричи, число болезненных суставов (ЧБС), индекс припухлости (ИП), число воспаленных суставов (ЧВС), продолжительность утренней скованности (в минутах). Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 г. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [8].

Прогрессирование РА оценивали по динамике эрозивного артрита. Оценка выраженности деструктивного артрита проводилась по модифицированной А.А. Крель и соавт. методике Sharp [10].

Для количественной оценки функционального статуса использовали индекс состояния здоровья HAQ и функциональный тест Keitel [11, 12]. Вычислялось среднее значение балльной выраженности каждой из 8 групп HAQ, которое могло варьировать от 0 до 3 баллов. Тест Keitel со-

стоит в выполнении пациентом определенных движений, при этом врач оценивает в баллах степень выполнения каждого движения, при полном выполнении каждого движения оценка равняется 0 баллов, максимальная выраженность теста — 70 баллов. Кроме того, нами отдельно использовалась оценка функциональных (от 0 до 94 баллов) и структурных (от 0 до 160 баллов) нарушений кисти больного по методу Treusch [12], так как именно кисть при РА часто претерпевает наибольшие структурные нарушения, связанные не только с деструкцией головок суставных костей, но и с изменениями периартикулярных тканей.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Больные 3 групп к началу наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, стадии заболевания и по функциональному состоянию опорно-двигательного аппарата. Возраст больных варьировал от 19 до 76 лет и в среднем составил около 40 лет, более половины больных были в возрасте от 41 года до 60 лет. В всех группах преобладали женщины — 86; 84 и 76% соответственно. Умеренная и высокая степень активности регистрировались у большинства больных. Серопозитивными по РФ были 95; 74 и 64% больных соответственно. Несмотря на раннюю стадию болезни, у 29% пациентов I группы и у 19% пациентов II группы выявлялись эрозии в суставах кистей и стоп (максимально 8).

К началу исследования все 3 группы имели сходную выраженность и количественно оцененных клинических проявлений суставного синдрома, и показателей, отражающих функциональную способность больных (баллы HAQ, тесты Keitel и Treusch; для всех параметров $p > 0,05$).

Оценка переносимости терапии включала клиническое обследование и использование стандартных лабораторных и инструментальных методов.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0. Применялись методы описательной статистики, метод ранговой корреляции Спирмена, при сравнении групп — критерии Манна—Уитни, Крускала—Уоллиса. Достоверность изменений внутри групп определялась при помощи критерия Уилкоксона. Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Наблюдение и лечение 75 больных РА (I и II группы) проводилось в соответствии с принципами диспансерного наблюдения и лечения, принятыми на кафедре ревматологии ММА им. И.М. Сеченова: раннее назначение БПВП всем больным с учетом сопутствующих заболеваний и возможных противопоказаний к тому или иному БПВП; длительное непрерывное лечение с ориентацией на подавление активности и прогрессирования РА и своевременной коррекцией терапии; постоянный мониторинг переносимости терапии; разъяснение больным цели терапии, необходимости регистрировать параметры, отражающие результат терапии, следить за переносимостью терапии и своевременно сообщать лечащему врачу о переменах состояния здоровья и о возникновении нежелательных явлений.

По нашему мнению, улучшение функционального, рентгенологического и жизненного исходов РА зависит не только от сроков начала лечения, но и от степени тщательности постоянного контроля за ходом лечения, что совпадает с мнением и других авторов [13—15]. В связи с этим мы используем метод контролируемого лечения РА с оценкой на каждом этапе лечения параметров активности и прогрессирования РА. Каждые 1—6 мес регистрировали ко-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных к началу наблюдения

Параметр	I (n=38)	Группа II (n=37)	III (n=25)
Пол, м/ж	5/33	6/31	8/17
Возраст к началу РА, годы	41,05±12,72	42,73±13,02	42,64±12,96
Длительность РА к началу наблюдения, мес	7,73±8,74	9,06±8,07	14,6±6,4
Серопозитивные по РФ, абс. (% от числа больных)	36 (94,7)	28 (74)	16 (64)
Наличие внесуставных проявлений, абс. (% от числа больных)	13 (34)	17 (45)	19 (76)
Активность по DAS 28: низкая (<3,2) умеренная (3,2–5,1) высокая (>5,1)	5 25 8	0 22 12	0 15 10
Среднее значение DAS 28	3,7±1,1	3,99±1,17	4,5±0,9
Стадия: I IIa IIb	2 26 11	5 25 7	0 5 20
ФК I II III	6 20 12	1 20 16	1 12 12

личественные параметры суставного синдрома, функционального состояния опорно-двигательного аппарата, оценивали ФК и лабораторные параметры активности РА. Каждые 6–12 мес производили оценку параметров, отражающих прогрессирование РА (рентгенография кистей и стоп с подсчетом количества эрозий и определением сужения суставной щели, оценка структурно-анатомических изменений периартикулярных тканей). На всех этапах наблюдения оценивали наличие и выраженность внесуставных проявлений РА с использованием клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных методов. Оценку эффективности терапии проводили по критериям EULAR и ACR [9, 16], при этом выраженность эффекта оценивали по наименьшему проценту улучшения параметров; таким образом, при регистрации 70% улучшения степень уменьшения отдельных параметров была не ниже этого уровня.

При достижении стабильного эффекта (течение с низкой активностью либо достижение клинико-лабораторной ремиссии и отсутствие рентгенологического прогрессирования) терапию БПВП продолжали с попыткой уменьшения при возможности дозы базисного средства и/или ГК. При отсутствии более чем 50% улучшения через 6 мес лечения БПВП или его комбинацией с ГК производили коррекцию терапии: увеличение дозы БПВП (если это возможно), присоединение второго БПВП. За отсутствие эффекта мы принимали улучшение по критериям ACR менее чем на 30%, так как ранее нами было показано, что 20% улучшение по критериям ACR не коррелирует с замедлением деструкции суставов [17]. Также неудовлетворительным эффектом считалось сохранение умеренной активности (DAS 28 >3,2) либо появление более 2 эрозий за последовательные 6 мес. В этом случае также проводили коррекцию терапии или смену БПВП.

Уже к началу наблюдения и лечения изменение функционального состояния больного, оцененное по индексу HAQ, достоверно коррелировало во всех группах не только с

параметрами активности (табл. 2), но и с показателями прогрессирования РА. Отмечена высокая степень взаимосвязи индекса HAQ с числом эрозий и тестом Keitel при отсутствии его корреляции со структурными нарушениями периартикулярных тканей кисти. Видно, что на ранних стадиях болезни индекс HAQ в большей степени коррелировал с параметрами, отражающими воспалительный процесс (ЧВС, индекс Ричи, ИП) — коэффициент корреляции варьировал от 0,43 до 0,76 ($p<0,05$ —0,001); в меньшей степени выражена корреляция с уровнем болевого синдрома (ЧВС, СБ) — коэффициент корреляции 0,29—0,51 ($p<0,05$ —0,001).

Сравнительный анализ динамики количественных показателей суставного синдрома при различных вариантах терапии проводился при проспективном наблюдении сроком до 8 лет. Оценка динамики параметров за 1-й год терапии и к концу наблюдения представлена во всех 3 группах, через 3 и 5 лет — для больных I и II групп.

Степень улучшения показателей суставного синдрома через 1 год терапии была наиболее выражена в III группе и составила 89–93%. Через год терапии в I группе больных достоверно уменьшились уровень боли (на 25%), СИ (на 33%) и ЧБС (на 37%). Во II группе больных не отмечено достоверного улучшения ни одного из параметров, что может быть связано с варьированием дозы ГК у отдельных больных.

При продолжении лечения через 3 года и через 5 лет в I и II группах больных достоверное уменьшение выраженности параметров суставного синдрома отмечено только у больных, получающих БПВП: СБ (на 40–43%), СИ (на 52–39%), ИП (на 37–33%), ЧБС (на 51–38%) и ЧВС (на 17–34%), $p<0,05$ для всех параметров. Отсутствие достоверного уменьшения средних значений анализируемых параметров во II группе может быть объяснено попытками уменьшить суточные дозы ГК или их отменой на фоне эффективной терапии (в том числе и самостоятельным изменением режима приема ГК больными), что могло приводить к временному

Таблица 2

Корреляция индекса НАQ с оцениваемыми параметрами РА к началу наблюдения

Показатель	I	Группа II	III
Параметры суставного синдрома			
ЧБС	$R=0,29$ $p<0,05$	$R=0,34$ $p<0,05$	$R=0,36$ $p<0,05$
ЧВС	$R=0,66$ $p<0,001$	$R=0,75$ $p<0,001$	$R=0,76$ $p<0,001$
СИ, баллы	$R=0,45$ $p<0,001$	$R=0,53$ $p<0,001$	$R=0,43$ $p<0,001$
СБ, баллы	$R=0,35$ $p<0,001$	$R=0,51$ $p<0,001$	$R=0,45$ $p<0,001$
ИП, баллы	$R=0,28$ $p<0,05$	$R=0,33$ $p<0,05$	$R=0,61$ $p<0,05$
Тест Treushaft — функциональные изменения	$R=0,37$ $p<0,05$	$R=0,14$ $p>0,05$	Нет данных
Параметры, отражающие прогрессирование			
Число эрозий	$R=0,37$ $p<0,05$	$R=0,34$ $p<0,05$	Нет данных
Тест Keitel, баллы	$R=0,74$ $p<0,001$	$R=0,75$ $p<0,001$	$R=0,55$ $p<0,001$
Тест Treushaft — структурные изменения, баллы	$R=0,26$ $p>0,05$	$R=0,24$ $p>0,05$	Нет данных

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов, ЧВС — число воспаленных (припухших) суставов, СИ — суставной индекс Ричи, СБ — счет боли, ИП — индекс припухлости.

нарастанию параметров боли и воспаления, зафиксированных в момент очередного запланированного обследования.

Через 8 лет от начала лечения наиболее выраженное уменьшение всех показателей суставного синдрома ($p<0,05$) зарегистрировано у больных I группы, процент улучшения колебался от 21 до 32. У больных II группы к 8-му году достоверно ($p<0,05$) снизился только ИП и уменьшилось ЧВС (на 20 и 19% соответственно). У больных, у которых применялся плазмаферез, отмечено почти 90% улучшение всех параметров за 1-й год терапии, пока больные находились под наблюдением сотрудников лаборатории интенсивных методов лечения НИИР РАМН; далее при неконтролируемой терапии на амбулаторном этапе наблюдения происходили потеря эффекта терапии и связанное с этим стойкое снижение функции больных (табл. 3). Показатели функциональной способности больных через 1 год (см. табл. 3) достоверно улучшились только у больных I и III групп ($p<0,05$), достоверного улучшения во II группе не получено. При продолжении лечения через 8 лет отмечены достоверно лучшие показатели у больных I группы ($p<0,05$), чем у больных II и III групп.

К концу наблюдения нарастала степень корреляционной связи НАQ с деструктивными изменениями в суставах (табл. 4): корреляция с числом эрозий 0,59—0,63 ($p<0,05$). Также сохранялся высокий уровень взаимосвязи НАQ и балльной выраженности теста Keitel — коэффициент корреляции 0,65—0,73 ($p<0,05$ —0,001) и взаимосвязи НАQ и балльной выраженности ФН кисти по тесту Treushaft — коэффициент корреляции 0,36—0,39 ($p<0,05$). Интересно, что развитие структурных изменений периартикулярных тканей кисти не коррелировало с индексом НАQ, т. е. развитие стойких деформаций пальцев кисти (по типу «лебединой шеи», «бутоны»

ерки»), ульнарной девиации и т.п. не отражалось на способности больных выполнять бытовые функции. Отмечено нарастание корреляции НАQ с выраженностью болевого синдрома ($R=0,38$ —0,56; $p<0,05$). Выраженность связи НАQ с оценкой боли и ЧВС, ИП практически стала равнозначной.

Поскольку при фиксированных сроках оценки параметров болезни в среднем по группе в условиях многолетнего наблюдения невозможно учесть индивидуальную динамику активности РА, мы проанализировали длительность поддержания у больных I и II групп низкой активности РА ($DAS\ 28 \leq 3,2$) по отношению ко всему периоду наблюдения. В I группе больных у 70% пациентов период низкой активности РА сохранялся длительно: в течение 40—55% времени от длительности наблюдения у 7 пациентов и в течение 60—95% времени у 20 больных (в среднем в течение $72,4 \pm 17,94\%$, медиана 75%). Из 11 пациентов I группы снижение активности до низкой не регистрировалось у 2 больных и у 9 больных занимало 10—30% времени от длительности наблюдения. Во II группе низкая активность в течение более чем 40% времени зарегистрирована у 17 пациентов (46%): в течение 40—55% времени у 9 больных и в течение 60—90% времени у 8 пациентов. У 20 пациентов этой группы умеренная активность ($DAS\ 28=3,2$ —5,1) отмечалась в течение всего периода наблюдения (6 больных) или в течение $>70\%$ времени от длительности наблюдения (14 больных). Следует отметить, что именно во II группе у половины больных регистрировались рецидивирующие инфекции (гнояничковое поражение кожи, пневмонии, в том числе абсцедирующая, панариции, герпетическая инфекция, простудные заболевания), что приводило к вынужденным перерывам в терапии с активацией воспаления.

Таблица 3

Показатели функциональной способности больных ($M \pm SD$) и степень их улучшения (%) через 1 год и 8 лет от начала лечения

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	$M \pm SD$ медиана	% улучшения	$M \pm SD$ медиана	% улучшения	$M \pm SD$ медиана	% улучшения
Через 1 год от начала лечения						
Тест Keitel, баллы	10,63±9,2* 8,5	20	15±14,2 10	8	9,56±0,35* 5	52
HAQ, баллы	0,824±0,6* 1	27	1,271±0,7 1,375	0	0,28±0,1*, ** 0,125	77
Через 8 лет от начала лечения						
Тест Keitel, баллы	17,2±12,1 17,5	0	24,73±18,3 22	0	23,4±15,9 21	0
HAQ, баллы	0,744±0,69*, ** 0,56	34	2,319±0,65 1,375	0	1,89±1,39 2	0

Примечание. * — достоверное улучшение $p < 0,05$ при сравнении параметров с исходным уровнем; ** — $p < 0,05$ различия между I и III группами; *** — $p < 0,05$ различия между I и II, I и III группами по критерию Уилкоксона.

Это отразилось на меньшей длительности непрерывной терапии БПВП во II группе — 59,31±19,51 мес (72,5% времени от периода наблюдения) по сравнению с 77,6±19,38 мес (83% времени от периода наблюдения) в I группе.

Таким образом, назначение БПВП на ранних сроках РА в условиях контролируемого лечения больных может сохранить функциональное состояние пациентов (через 8 лет болезни HAQ=0,744), при этом комбинация БПВП с ГК не приводит к улучшению исходов РА (через 8 лет HAQ=2,319). Отсутствие контроля за лечением в III группе больных привело к потере улучшения, достигнутого за 1-й год лечения (DAS 28 через 1 год — 0,54±0,89, через 8 лет — 4,7±2,8) и ухудшению функциональных способностей больных (через год лечения HAQ составлял 0,28±0,14; а через 8 лет — 1,89±1,39).

На рисунке видно, что, несмотря на подавление воспалительной активности в обеих группах больных, величина HAQ при использовании ГК последовательно нарастала и была достоверно выше, чем в I группе, на всех этапах наблюдения и лечения ($p < 0,05$), а на фоне изолированной или комбинированной терапии БПВП без ГК сохранялась в среднем примерно на одном уровне (недостоверное снижение). Видимо, на утрату функции суставов среди больных II группы влияют не только более длительные перерывы в лечении из-за инфекционных осложнений, но и раз-

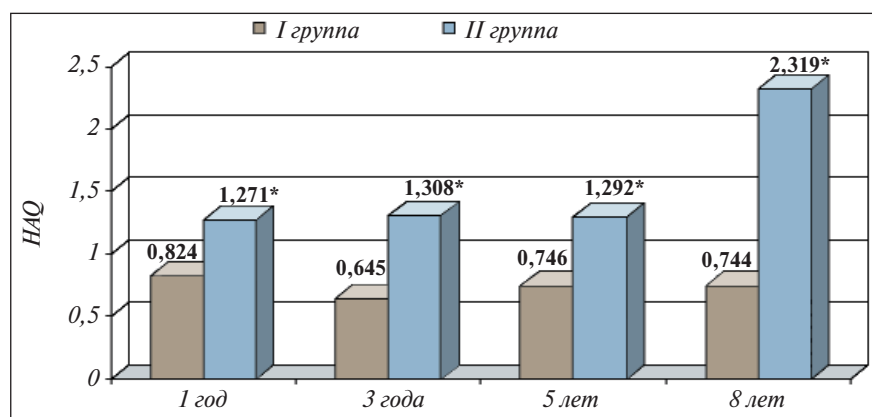
витие асептических некрозов головок коленных и бедренных костей у 6 человек (16%), переломов трубчатых костей у 7 человек (18%). Для сравнения: среди больных I группы асептические некрозы развились у 3 (8%) пациентов, переломы трубчатых костей — у 2 (5%) больных.

Обсуждение

РА является одним из самых тяжелых хронических заболеваний человека. Несмотря на большие успехи в лечении РА, связанные с внедрением концепции раннего назначения БПВП, появлением нового класса лекарственных средств, полученных генно-инженерным путем, прогноз при РА остается неблагоприятным. По заключению Т. Pincus и L.F. Callahan [18], через 10 лет от начала болезни инвалидизируется 60% пациентов. В Швеции, по данным Е. Fex и соавт. [19], через 8 лет от начала болезни не могли работать 37% больных. В нашей стране, по материалам О.М. Фоломеевой и соавт. [20], в Москве в 1999 г. стойкая нетрудоспособность при РА наступала в среднем через 8 лет от начала болезни, средний возраст выхода на инвалидность составил 48,5 года. Это связано со многими причинами: вариабельностью течения РА, непредсказуемостью эффективности назначенного БПВП и длительности сохранения эффекта. Больной может оказаться резистентным к лечению, либо терапия оказывается непереносимой.

При неэффективности и/или непереносимости последовательно назначаемых противовоспалительных препаратов формируется тяжелый вариант РА. Наиболее значимым параметром для определения тяжести РА является степень стойкой утраты функциональной способности суставов.

Большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) было посвящено выявлению наиболее эффективных терапевтических стратегий в лечении больных РА. Сравнивались результаты лечения при последовательном назначении различных БПВП, при их комбинации как в дебюте болезни (стратегия «step-



Средняя выраженность HAQ в I и II группах больных на этапах наблюдения.

* — $p < 0,05$ (различия между I и II группами по критерию Уилкоксона)

down»), в том числе и с использованием ГК, так и при присоединении 2-го, 3-го препаратов при неэффективности первого средства (стратегия «step-up»). В исследовании BEST и другими авторами при длительности наблюдения 2 года были показаны более выраженный клинический эффект, меньшее рентгенологическое прогрессирование и большая частота развития ремиссий по критериям EULAR при назначении при раннем артрите комбинации БПВП и ГК (в том числе и коротко в высоких суточных дозах — до 60 мг) [6]. Еще в первые годы применения ГК при РА замечено, что они обладают мощным противовоспалительным действием, которое, тем не менее, постепенно уменьшается при лечении ревматоидного воспаления [21]. Длительное применение ГК сопряжено с повышением частоты асептических некрозов крупных суставов, в первую очередь тазобедренных, повышенной потерей массы костной ткани уже в первые месяцы лечения и большей частотой остеопоротических переломов трубчатых костей [22, 23], как это показано и в наблюдении за нашей группой больных. Кроме того, комбинация ГК с цитостатиками (а именно эта группа лекарств наиболее часто используется в качестве БПВП) увеличивает частоту развития инфекционных осложнений, приводящих к перерывам в лечении, подчас длительным (многонедельным). Действительно, общая продолжительность приема БПВП была в нашем исследовании меньше в группе больных, получавших еще и ГК, что определяется не только развитием осложнений болезни. Это можно объяснить и возможностью варьировать дозу ГК в период вынужденных перерывов в приеме БПВП, при этом нередко пациент может переносить обострение в более легкой форме и откладывать свой визит к врачу для возобновления приема БПВП. Однако, как показывают результаты нашего исследования, увеличение периода перерывов в базисной терапии сопряжено с большей выраженностью прогрессирования деструктивных процессов в суставах с увеличением доли необратимой утраты двигательной функции. Таким образом, хочется подчеркнуть, что назначение ГК при РА не является рутинным методом терапии. По возможности следует назначать БПВП, которые на ранней стадии болезни способны выраженно подавить активность болезни и в виде монотерапии. Лечение ГК следует закрепить за высокоактивными вариантами РА, когда быстрота эффекта имеет для больного принципиальное значение.

Таблица 4

Корреляция индекса HAQ с оцениваемыми параметрами РА через 8 лет от начала лечения

Показатель	I	Группа II	III
Параметры суставного синдрома			
ЧБС	$R=0,38$ $p<0,05$	$R=0,38$ $p<0,05$	$R=0,42$ $p<0,05$
ЧВС	$R=0,34$ $p<0,05$	$R=0,37$ $p<0,05$	$R=0,38$ $p<0,05$
СИ, баллы	$R=0,45$ $p<0,05$	$R=0,38$ $p<0,05$	$R=0,40$ $p<0,05$
СБ, баллы	$R=0,56$ $p<0,05$	$R=0,47$ $p<0,05$	$R=0,50$ $p<0,05$
ИП, баллы	$R=0,45$ $p<0,05$	$R=0,31$ $p<0,05$	$R=0,38$ $p<0,05$
Тест Trechaft — функциональные нарушения кисти, баллы	$R=0,36$ $p<0,05$	$R=0,39$ $p<0,05$	Нет данных
Параметры, отражающие прогрессирование			
Число эрозий	$R=0,63$ $p<0,05$	$R=0,59$ $p<0,05$	Нет данных
Тест Keitel, баллы	$R=0,73$ $p<0,001$	$R=0,65$ $p<0,05$	$R=0,60$ $p<0,05$
Тест Trechaft — структурные изменения, баллы	$R=-0,09$ $p>0,05$	$R=-0,192$ $p>0,05$	

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 2.

Для улучшения исходов РА лечение больных следует проводить при тщательном многолетнем постоянном контроле за результатом лечения и переносимостью терапии. Данные нашего открытого исследования подтверждены и результатами РКИ [12, 13]: авторы при анализе результатов исследований пришли к выводу, что контроль за лечением обеспечивает наилучшие результаты вне зависимости от выбора БПВП или их комбинации. Анализ динамики активности РА и функции суставов у больных III группы еще раз подтверждает это положение. Отсутствие контроля за лечением у 25 больных III группы в течение 7 лет привело к нивелированию достигнутого за 1-й год терапии выраженного улучшения: снижения активности РА до минимальной, восстановления функциональной способности опорно-двигательного аппарата практически до нормы ($HAQ<0,5$). Следовательно, хотя применение интенсивных методов лечения РА (плазмаферез, введение высоких доз цитостатиков или ГК) обеспечивает быстрый и выраженный эффект, его поддержание требует тщательного врачебного контроля динамики активности воспаления и деструкции, а также своевременной коррекции лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277—89.
- Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34—45.
- Kanevskaya M.Z., Chichasova N.V. Treatment of early rheumatoid arthritis: influence on parameters of activity and progression in long-term prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;672(Suppl. 1):179 (Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2003, Abstracts).
- Van Gestel A.M., Laan R.F.J.M., Haagsma C.J. et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with par-enteral gold. A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347—51.
- Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J*

- Med 1995;333:142—6.
6. Goecor-Ruiterman 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 randomised, controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3381—90.
7. Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P., Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3371—80.
8. Svensson B., Boonen A., Albertsson K. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patient with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a 2-year randomized trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3360—70.
9. Prevoo M.L.L., van Hoff M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joints counts. *Arthr Rheum* 1995;38:44—52.
10. Крель А.А., Каневская М.З., Болотин Е.В., Чичасова Н.В. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. I. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. *Вопр ревм* 1981;3:11—5.
11. Pincus T., Swearingen C., Wolfe F. Toward a multy-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) — assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthr Rheum* 1999;42:2220—30.
12. Болотин Е.В., Крель А.А., Александрова Е.Г. и др. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его эволюцию. IV. Методы оценки структурно-анатомических повреждений параартикулярных тканей кисти и функциональной способности больных. *Вопр ревм* 1982;4:23—7.
13. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263—9.
14. Bijlsma J.W., Weinblatt M.E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1409—10.
15. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443—9.
16. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:727—35.
17. Имамединова Г.Р. Оценка эффективности и переносимости метотрексата и его комбинаций с плаквенилом и циклоспорином А (сандиммун) у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1998;24 с.
18. Pincus T., Callachan L.F. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123—51.
19. Fex E., Larsen B.M., Nived K., Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998;25(1):44—50.
20. Фоломеева О.М., Лобарева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. *Научно-практич ревматол* 2001;1:15—21.
21. Joint Committee of the Medical Research Council and the Nuffield Foundation. A comparison of prednisolone and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1960;19:331—7.
22. Hooyman J.R., Melton L.J., Nelson A.M. et al. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthr Rheum* 1984;27:1358—61.
23. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49—52.

Поступила 22.12.09

А.Г. Бочкова, А.В. Левшакова, Н.В. Бунчук

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

РАННИЙ ДИАГНОЗ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА: ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА, ПРЕДЛОЖЕННЫХ МЕЖДУНАРОДНОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППОЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА (ASAS)

Контакты: Анна Георгиевна Бочкова: botchkova@inbox.ru

Цель. Проверить значимость новых критериев аксиального спондилоартрита (аксСПА) на ранней стадии анкилозирующего спондилита (АС) и спондилоартропатий (СПА), а также значимость измененных ASAS-критериев воспалительной боли в спине.

Материал и методы. В исследование отбирались пациенты в возрасте от 16 до 49 лет, последовательно обратившиеся в НИИР РАМН в 2006—2008 гг. с хроническими (не менее 3 мес, но не более 3 лет) болями в нижней части спины (НЧС) и/или грудном отделе (ГО) позвоночника, без достоверных признаков сакроилиита на рентгенограммах. Всем больным кроме рентгенограмм таза, целенаправленного сбора анамнеза и осмотра проводили МРТ КПС (1,5 Тесла, Magnetom Symphony, «Siemens»), определение HLA-B27, СОЭ. При необходимости проводили рентгенографию и МРТ отделов позвоночника, в области которых отмечались боли. Диагноз аксСПА устанавливался при выявлении воспалительных болей (ВБ) в НЧС и/или ГО, соответствовавших критериям А. Calin и соавт., и МРТ-признаков сакроилиита и/или спондилита при отсутствии оснований для другой интерпретации болей в позвоночнике. Рентгенограммы таза оценивались двумя ревматологами, МРТ — ревматологом и лучевым диагностом. Диагноз МРТ-сакроилиита устанавливался при наличии в режиме T2-FS одной зоны (как минимум на двух последовательных срезах) или двух и более зон (как минимум на одном срезе) костномозгового отека (КМО) в субхондральных или периартикулярных областях КПС. Диагноз МРТ-спондилита устанавливался при наличии одной зоны (не менее чем на двух последовательных срезах) или большего числа зон (хотя бы на одном срезе) КМО в телах позвонков или задних структурах позвоночника. Для диагностики недифференцированных спондилоартропатий (нСПА) использовались критерии ESSG и критерии В. Amor и соавт.

Результаты. Ранний аксСПА диагностирован у 39 больных (основная группа). Группу сравнения составили 39 других пациентов с хроническими болями в НЧС и/или позвоночнике без МРТ-сакроилиита и спондилита. Медиана возраста больных в этих группах составила 25 лет и 23 года, медиана длительности болей в позвоночнике — 12 и 20 мес, HLA-B27 выявлен у 94,9 и 43,6%. Чувствительность первого варианта критериев ASAS составила 84,6%, а специфичность — 100%. Чувствительность второго варианта критериев ASAS составила 94,9%, а специфичность — 84,7%. При последовательном применении первого, а затем второго варианта критериев ASAS для аксСПА в ранней стадии их чувствительность достигла 100%.