

39. Erkan F, Gul A., Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. *Thorax* 2001;56:572—8.
40. Hiller N., Lieberman S., Chajek-Shaul T. et al. Thoracic manifestations of Behcet's disease at CT. *Radio Graphics* 2004;24:801—8.
41. Le T., Blety O., Wechsler B. et al. Arterial manifestations in Behcet's disease: fifteen cases in a series of 250 patients. Behcet's disease basic and clinical aspects by Desmond O'Duffy and Emre Kokmen-Mayo Clinic, Rochester, Minnesota: Marcel Dekker, Inc., 1991;21:145—53.
42. Park J., Han M., Bettmann M. Arterial manifestations of Behcet's disease. *AJR* 1984;143:821—5.
43. Raz I., Okon E., Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989;95:585—9.
44. Santana A., Antunes T., Barros J. et al. Pulmonary involvement in Behcet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy. *J Bras Pneumol* 2008;34(6):362—6.
45. Hamuryudan V., Yurdakul S., Moral F. et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48—51.
46. Chalazonitis A., Lachanis S., Mitseas P. et al. Hughes-Stovin syndrome: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009;2:98.
47. Espinosa G., Cervera R., Reverter J. et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4(8):614—6.
48. Leiba M., Seligsohn U., Sidi Y. et al. Thrombophilic factors are not leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1445—9.
49. Ko S., Kang S., Lee S. et al. Massive thrombosis after central venous catheterization in a patient with previously undiagnosed Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2001;16:814—6.
50. Kingston M., Ratcliffe J., Alltree M. et al. Aneurysm after arterial puncture in Behcet's disease. *Br Med J* 1979;30,1(6180):1766—7.
51. Tunaci M., Ozkorkmaz B., Tunaci A. et al. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *Am J Roentgenol* 1999;172:729—33.
52. Akpolat T., Danaci M., Belet U. et al. MR imaging and MR angiography in vascular Behcet's disease. *Magn Reson Imaging* 2000;18:1089—96.

Поступила 22.01.10

Э.Н. Оттева

ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева»

МЗ Хабаровского края, ГОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск

ТЩАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ — ПУТЬ К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Эльвира Николаевна Оттева elvott@mail.ru**Цель.** Оценить динамику клинических симптомов ревматоидного артрита (РА) и индекса активности в условиях тщательного контроля в обычной клинической практике.**Материал и методы.** В амбулаторной сети г. Хабаровска наблюдались 112 больных с достоверным (по критериям АКР) диагнозом РА (88 женщин и 24 мужчины, средний возраст $37,8 \pm 1,9$ года). Больные были разделены на 2 группы: I группа наблюдалась в течение 2 лет ревматологом в режиме реальной клинической практики, 1 раз в 3—4 мес, II группа находилась под тщательным контролем ревматолога-исследователя (контроль ЧПС, ЧБС, ОСЗ, боли по ВАШ, уровня СОЭ, с подсчетом DAS 28 и функционального индекса по HAQ) 1 раз в месяц. Достоверность различий между группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента (достоверное различие при $p < 0,05$).**Результаты.** В I группе 32,8% больных достигли допустимой активности (<II степени) РА в течение 2 лет. Ремиссия зарегистрирована в 8,6% случаев. Функциональная активность по HAQ не достигла целевого уровня (через 12 мес — $1,8 \pm 0,4$; через 24 мес — $1,7 \pm 0,8$). Во II группе ($n=54$), tight control, ремиссия отмечалась у 47 пациентов (87%): «индуцированная» — в 17 случаях (31,5%) и «ремиссия на фоне терапии» — у 30 больных (55,6%). Темпы снижения всех клинических параметров РА значительно выше во II группе. Изменения были отмечены уже к 3-му месяцу, достоверное улучшение достигнуто к 6-му месяцу ($p < 0,05$), а к 12-му и 24-му месяцам эта разница очевидна ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).**Заключение.** Таким образом, при тщательном контроле имеется большая возможность своевременной и адекватной коррекции лечения под контролем DAS 28 и HAQ, ремиссия или снижение активности РА достигается быстрее.**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, индекс активности РА, качество жизни, ремиссия, тщательный контроль.

TIGHT CONTROL IS A WAY OF OPTIMIZING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.N. Otteva

Prof. S.I. Sergeyev Territorial Clinical Hospital One, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Institute for Postgraduate Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk

Contact: Elvira Nikolayevna Otteva: elvott@mail.ru**Objective:** To evaluate the time course of changes in the symptoms of rheumatoid arthritis (RA) and its activity index during tight control in routine clinical practice.**Subjects and methods.** One hundred and twelve Khabarovsk outpatients with the valid (by the American College of Rheumatology (ACR) criteria) diagnosis of RA (88 females and 24 males; their mean age $37,8 \pm 1,9$ years) were followed up. The patients were divided into 2 groups: 1) those who had been followed up once every 3—4 months by a rheumatologist in real clinical practice for 2 years; 2) those who were tightly controlled (estimation of the number of swollen and tender joints and general conditions, pain scores by the visual analogue

scale, erythrocyte sedimentation rate, by calculating the disease activity score (DAS) 28 and functional index by the Health Assessment Questionnaire (HAQ)) by an investigating rheumatologist once monthly. The significance of differences between the groups was estimated by Student's *t*-test (a significant difference at $p < 0,05$).

Results. In Group 1, 32,8% of the patients achieved the permissible activity (< second-degree) of RA during 2 years. Remission was recorded in 8.6% of cases. The HAQ functional activity failed to achieve the goal level ($1,8 \pm 0,4$ and $1,7 \pm 0,8$ following 12 and 24 months, respectively). In the tight control group 2 ($n = 54$), remission was observed in 47 (87%) patients: induced remission in 17 (31,5%) cases and remission during therapy in 30 (55,6%) patients. The decrease rates for all clinical parameters of RA were much higher in Group 2. Changes were noted by just month 3; a significant improvement was achieved by month 6 ($p < 0,05$) and this difference was obvious by months 12 and 24 ($p < 0,01$ and $p < 0,001$).

Conclusion. Thus, tight control provides a greater opportunity to make timely and adequately correct treatment, by applying the DAS 28 and HAQ score, remission or decreased RA activity is achieved more rapidly.

Key words: rheumatoid arthritis, RA activity index, quality of life, remission, tight control.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. РА является гетерогенным как по активности болезни, так и по степени костной деструкции. Это наиболее частое аутоиммунное заболевание человека, развивающееся без видимой связи с инфекцией [2]. Ревматоидное поражение чаще наблюдается в наиболее подвижных суставах.

Показано, что стоимость лечения РА сопоставима с таковой при ишемической болезни сердца. Продолжительность жизни пациента с РА меньше, чем в популяции, на 10—15 лет [3]. Она такая же, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2-го типа и трехсосудистом поражении коронарных артерий. Более половины больных становятся инвалидами уже в первые 5—7 лет болезни. Через 20 лет от начала РА число инвалидов увеличивается до 60—90 % [4, 5].

Еще в начале 80-х годов XX в. большинство ревматологов рассматривали РА как «доброкачественное» заболевание, обычно контролируемое нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Именно так строилась пирамида лечения. Только при тяжелом течении РА или неэффективности НПВП назначались вначале аминохинолиновые препараты, а затем уже и другие базисные средства, в том числе и глюкокортикоиды (ГК). Однако в настоящее время доказано, что раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) существенно улучшает исход РА, в связи с чем РА считают «ургентным» заболеванием, клинические признаки болезни — лишь вершина айсберга далеко зашедшего иммунологического дисбаланса.

Еще в 90-х годах прошлого века выдвинута концепция раннего назначения БПВП (в первые 2 года — в течение так называемого двухгодичного терапевтического окна, «2-year therapeutic window»). В настоящее время чаще употребляется понятие «окно возможностей» (window of opportunity) [4, 6].

Изменение парадигмы лечения позволило поменять основную цель терапии — с купирования клинических симптомов на достижение ремиссии [8, 9].

С начала XXI в. встал вопрос, что считать ремиссией, какие признаки характеризуют дефиницию «ремиссия» (низкая степень активности РА, или ее отсутствие, или отсутствие рентгенологического прогрессирования суставной деструкции). Безусловно, основная цель лечения — не только купирование признаков активности РА, но и прекращение рентгенологического прогрессирования. Одна-

ко в настоящее время в обычной клинической практике нереально включать рентгенологическое прогрессирование РА в дефиницию «ремиссии».

Американская коллегия ревматологов (АКР) и Европейская Лига против ревматизма (EULAR) рекомендуют следующие критерии ремиссии РА: отсутствие припухлости мягких тканей в области суставов и сухожилий, отсутствие болезненных суставов при пальпации и движении, утреннюю скованность менее 15 мин, отсутствие болей в суставах (менее 10 мм по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и утомляемости (ВАШ менее 1,0 см), уровень СОЭ менее 30 мм/ч у женщин и 20 мм/ч у мужчин (по Westergren) [7].

Предполагается несколько вариантов ремиссии: «спонтанная» (при отсутствии регулярной терапии на момент осмотра), «индуцированная» (ремиссия сохраняется при прекращении активного лечения) и «ремиссия на фоне терапии» (достигнутая ремиссия сохраняется только на фоне проводимой терапии) [9].

Для достижения клинической ремиссии необходима интенсификация лечения, включающая не только раннее назначение БПВП, но и своевременную смену терапии (switch up), в том числе комбинацию БПВП, перевод больных на лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при отсутствии или слабом эффекте на первоначальном этапе. По критериям EULAR значение активности РА по DAS 28 должно быть $< 2,6$. По критериям Food Drug Administration (FDA) ремиссия характеризуется достижением ответа по ACR 70 в течение по крайней мере 6 мес. Частота развития ремиссии различна по данным разных исследователей. Так, голландское исследование BeST показало, что через 3 года наблюдения более чем у 50% больных была достигнута ремиссия; после отмены инфликсимаба состояние ремиссии поддерживалось только метотрексатом (МТ). В исследовании ASPIRE ремиссия на 54-й неделе наблюдалась у 21,2—31% пациентов в зависимости от дозы инфликсимаба (3 или 6 мг/кг массы тела), причем значимое торможение деструкции суставов наблюдалось при дозе 3 мг/кг массы тела [9, 11].

С. Montecusso отметил, что комбинация адалимумаба с МТ в 2 раза чаще (49% случаев), чем монотерапия адалимумабом, вызывает ремиссию РА [12].

В российском исследовании РАДИКАЛ, где 30 пациентов с высокой степенью активности РА (DAS 28 $> 6,0$) получали в качестве первого препарата лефлуномид, 13 больных достигли ремиссии. По данным Р.М. Балабановой, среди 51 пациента в течение 6 мес положительные результаты получены в 94,1 % случаев [13].

Учитывая побочные эффекты и токсичность многих препаратов, возникает вопрос: как часто во время подбора

терапии, способной контролировать течение РА, необходимо наблюдать пациентов?

В исследование CAMERA были включены 299 больных с ранним РА. Пациенты были разделены на 2 группы: в I группе больные активно наблюдались (1 раз в месяц); во время каждого визита подчитывали число припухших (ЧПС), болезненных суставов (ЧБС), определяли уровень СОЭ, оценивали общее состояние здоровья (ОСЗ) по ВАШ в сантиметрах. Во II (контрольной) группе пациенты приходили на визиты 1 раз в 3 мес и велись согласно такому же протоколу лечения (эскалация дозы МТ до 30 мг/нед, при неэффективности — добавление циклоспорина А в дозе 2,5–4 мг/кг массы тела). В результате исследования оказалось, что в контрольной группе максимальная доза МТ — 30 мг/нед — достигалась минимально через 52 нед, в I группе — уже через 18 нед. В результате к концу 2-го года при интенсивном наблюдении (I группа) ремиссия достигнута у 35% больных (в контроле достоверно реже — 14%). У завершивших исследование пациентов в контрольной группе доза МТ была 16,1 (14,8–17,3) мг/нед, а при интенсивном наблюдении — 14,0 (13,1–14,8) мг/нед. Подобные результаты получены и в исследовании TICORA, где основной акцент сделан на уровень активности по шкале DAS 28 [14].

Сравнение проведенных исследований невозможно по принципу «мне кажется» или «на глазок», что часто встречается среди ревматологов в клинической практике. Для этого используется единый инструмент оценки активности РА, индексы активности (DAS и модифицированный для клинической практики DAS 28 и др.). Исследование CAMERA доказало, что при тщательном контроле ремиссия достигается чаще, быстрее и длится дольше [7].

Цель нашей работы — оценить динамику клинических симптомов РА и индекса активности в условиях тщательного контроля и обычной клинической практики.

Материал и методы

В основу работы положены данные клинико-лабораторного и инструментального обследования и лечения 112 больных (88 женщин и 24 мужчины) с достоверным (по критериям АКР) диагнозом РА, наблюдавшихся в амбулаторной сети г. Хабаровска. Средний возраст больных — $37,8 \pm 1,9$ года (от 17 до 68 лет). Длительность РА — $10,5 \pm 4,4$ года (от 6 мес до 23 лет). Диагноз был установлен в среднем через $2,3 \pm 1,6$ года от начала болезни (от 3 мес до 4 лет).

В формулировке диагноза использовалась отечественная классификация, принятая на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30.11.2007 г. (табл. 1).

При осмотре оценивалась конфигурация суставов (припухлость, деформация, деформация), определялись ЧБС и ЧПС — всего и из 28 суставов.

Активность РА оценивалась по индексу DAS 28, который рассчитывался в баллах: $>5,1$ — высокая (III) активность РА; $3,3–5,1$ — средняя (II) активность; $2,6–3,2$ — низкая (I) активность РА; ремиссии соответствовал индекс $<2,6$.

Качество жизни больных РА оценивалось по опроснику HAQ. Минимальное значение функционального индекса HAQ могло быть равно нулю, максимальное — 3 баллам.

Пациентам помимо НПВП предлагались БПВП, после чего больной подписывал информированное согласие на участие в данном исследовании. Тактика ведения больного РА была стандартной и соответствовала

клиническим рекомендациям [6]. После уточнения диагноза и определения прогноза препаратами первой линии были МТ (стартовая доза 10 мг/нед с последующей эскалацией) в сочетании с фолиевой кислотой или лефлуномидом (100 мг/сут первые 3 дня, далее — 20 мг/сут). При неэффективности лечения проводилась терапия комбинацией МТ с лефлуномидом или другими БПВП. Подбор основных доз препаратов и обучение пациентов проводились в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы (ККБ) № 1 г. Хабаровска, далее на амбулаторном этапе больные передавали поликлиническим ревматологам с рекомендациями по дальнейшей тактике лечения. Пациенты, подписавшие согласие на участие в исследовании, после обучения в школе для больных РА ежемесячно являлись в отделение ККБ [15]. При неэффективности комбинированной терапии пациентов вновь направляли в ревматологическое отделение для решения вопроса о назначении высокотехнологичного лечения ГИБП. ГИБП вводились на базе дневного стационара — «кабинета антицитокиновой терапии» ревматологического центра ККБ № 1 г. Хабаровска.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, версия 11.0, 2005, Statistic for Windows, версия 6 на ПЭВМ типа Pentium 4. Использовались стандартные параметрические критерии (t-критерий Стьюдента). Достоверность различий между группами при сравнении непрерывных количественных параметров оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. За достоверное принимали различие значений 95% при $p < 0,05$.

Результаты

Все больные ($n=112$) были разделены на две группы. I группа ($n=58$) наблюдалась ревматологом поликлиники без контроля индекса активности РА и без дополнительных вмешательств исследователя (реальная клиническая практика) по стандартам ведения больного РА. Коррекцию лечения ревматолог проводил по обращаемости пациента, в среднем 1 раз в 3–4 мес. Анализ ведения больного проводили по амбулаторным картам.

Во II группе ($n=54$) мониторинг проводил ревматолог-исследователь ежемесячно с контролем активности РА по DAS 28. Проводили подсчет ЧБС, ЧПС, ОСЗ (по ВАШ), качества жизни по HAQ и клинические анализы (общий анализ крови, биохимические исследования крови). Помимо визитов больные II группы имели возможность консультироваться у исследователя по телефону.

Показатели активности РА у больных по группам представлены в табл. 1.

Состояние пациентов II группы было тяжелее, чем в I группе. Выявлены более высокие уровень СОЭ, интенсивность боли (по ВАШ). Число припухших и болезненных суставов исходно было выше. У них определялась достоверно более высокая средняя активность РА по DAS 28. Качество жизни по HAQ этой группы существенно ниже.

Больные I группы получали следующую терапию: 40 пациентов (69,0%) — МТ, доза которого варьировала от 12,5 до 15 мг/нед, с фолиевой кислотой, 8 человек (13,8%) — комбинированную терапию (МТ + сульфасалазин), в 3 случаях (5,2%) применяли сочетание глюкокортикоидов (ГК) и НПВП, а также инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела (согласно протоколу); 2 пациента (3,4%) лечились проспидином и 1 (1,7%) — далагиллом + НПВП.

Из II группы у 23 больных (42,6%) терапия БПВП изменялась. У 17 пациентов (31,5%) наращивалась доза МТ до 20 мг парентерально 1 раз в неделю, в 6 случаях (11,1%) проводилось лечение комбинацией МТ в дозе 20 мг/нед и лефлуномида (аравы) 10 мг/сут. Лечение продолжалось на протяжении 2 лет.

Тридцати одному больному (57,4%) при неэффективности проводимой терапии препаратами первой линии БПВП были назначены ГИБП: 22 пациента получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела и 9 человек — ритуксимаб 2000 мг на курс согласно протоколам ведения тяжелых больных РА (табл. 2).

Самыми тяжелыми были 31 больной (57,4%), которые были переведены на высокотехнологичное лечение ГИБП.

Как видно из табл. 3, отражающей клиническую характеристику больных при назначении инфликсимаба и ритуксимаба, это была наиболее тяжелая группа больных среднего возраста ($44,5 \pm 4,7$ года), основную часть составляли женщины, диагноз РА верифицирован через 2,7 года от появления симптоматики.

Все больные получали БПВП: 18 человек — МТ в дозе от 7,5 до 20 мг/нед (средняя доза $12,7 \pm 1,2$ мг/нед), 4 человека — лефлуномид в дозе 20 мг/сут. В 6 случаях к лечению добавлялись системные ГК. Длительность терапии до назначения инфликсимаба составила $22,6 \pm 1,3$ мес.

Больные имели высокую степень активности РА: боль по ВАШ до $85,4 \pm 3,8$ мм, утренняя скованность продолжалась $234,5 \pm 32,8$ мин. Заболевание протекало с полиартритом и внесуставными проявлениями у большинства больных.

О высокой воспалительной активности свидетельствовали такие показатели, как ЧБС, ЧПС, уровень СОЭ, индекс активности РА (см. табл. 3).

У больных I группы корректировалась доза МТ (увеличивалась до 15 мг/нед). Проводилась терапия комбинацией с сульфасалазином, ГК, в 3 случаях больных перевели на инфликсимаб. Через 3 мес лечения только у 1 пациента достигнута ремиссия. К 12 мес это количество выросло до 5 человек (достоверно выше в сравнении с исходными данными). В течение мониторинга оказалось, что к 6–12 мес значительно уменьшилось количество больных с высокой степенью активности. К 24 мес выявлено уменьшение числа пациентов с высокой активностью до 19 (на 5,5%). Число больных с минимальной степенью активности, наоборот, увеличилось на 13,8 %, т. е. наблюдалось в 14 случаях.

В I группе количество пациентов с высокой степенью активности по DAS 28 достоверно снизилось только к 24 мес лечения, достоверное повышение числа больных с достигнутым целевым уровнем DAS 28 $< 3,2$ и ремиссией отмечено также к 24 мес. Тем не менее только 32,8% больных достигли уровня допустимой активности РА в течение 2 лет. Ремиссия зарегистрирована в 8,6% случаев. Уровень качества жизни также не достигал целевого значения. Так, по нашим данным, HAQ через 12 мес составил $1,8 \pm 0,4$; через 24 мес — $1,7 \pm 0,8$, хотя его изменение оказалось статистически значимым.

Во II группе ($n=54$), в которой проводился ежемесячный мониторинг (tight control) с подсчетом индекса активности и проведением соответствующей коррекции лечения, низкий уровень активности (DAS 28 $< 3,2$) достигнут у всех пациентов. Ремиссия отмечалась у 47 пациентов (87%): «индуцированная» в 17 случаях (31,5%) и «ремиссия на фоне терапии» у 30 больных (55,6%). Drug-free-ремиссии (ремиссии без лекарств) [8] не наблюдалось. У остальных пациентов (13%) выявлялся низкий уровень активности РА. Динамика

Таблица 1

Динамика основных показателей активности ревматоидного артрита больных I ($n=58$) и II группы ($n=54$)

Показатель	Исходные данные		3 мес			6 мес			12 мес			24 мес		
	I	II	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
СОЭ (W), мм/ч	36,4 [12,0–65,0]	43,2 [14,0–68,0]	32,1 [10,0–52,0]	30,6 [14,0–49,0]	28,4 [10,0–36,0]	22,3 [11,0–28,0]	33,2 [14,0–36,5]	12,6* [10,0–26,0]	36,6 [16,3–41,2]	16,8* [17,0–31,0]				
ЧПС	4 [0–7,0]	16* [4,0–18,0]	7,0 [5,0–15,0]	2,0* [2,0–4,0]	4,0 [2,0–9,0]	0,0*	0,0*	6,0 [4,0–10,0]	0,0*	8,0 [6,0–11,0]	0,0*			
ЧБС	8 [7,0–11,0]	21* [17,0–24,0]	10,0 [5,0–15,0]	20,0 [12,0–24,0]	10,0 [2,0–16,0]	18,0 [4,0–18,0]	4,0*	4,0* [1,0–8,0]	12,0 [6,0–20,0]	2,0* [0,0–6,0]				
Боль (ВАШ), мм	56,0 [32–67]	87,0* [56–100]	56,0 [44–67]	54,0 [43–62]	52,0 [35–60,0]	30,4 [22–47,0]	48,0 [32,0–58,0]	20,0* [12,0–41,0]	54,0 [34,0–68,0]	7,0* [0,0–1,9]				
ОСЗ (ВАШ), см	2,1 [1–3,1]	7,2* [5,6–8,7]	2,6 [1,5–5,2]	2,6 [1,6–5,2]	2,2 [1,8–3,9]	2,2 [1,5–3,4]	2,5 [1,9–4,6]	2,2 [1,4–3,0]	2,3 [2,0–4,9]	1,7 [2,0–4,9]				
DAS 28, баллы	4,7 [3,6–5,4]	6,0* [4,6–6,8]	5,1 [2,4–5,9]	5,1 [2,6–5,2]	4,8 [2,1–5,6]	3,6 [2,0–4,3]	5,0 [2,0–5,8]	2,4 [1,9–4,4]	4,8 [2,1–5,4]	2,1* [1,8–4,2]				
HAQ, баллы	2,7 [1,7–3,0]	3,0 [3,0]	2,5 [1,3–3,0]	2,1 [1,1–2,1]	2,25 [1,0–2,1]	1,1* [0,6–1,3]	1,8 [0,9–1,9]	0,3* [0,5–1,0]	1,7 [0,8–2,0]	0,1* [0,0–1,4]				

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 2

Характеристика больных перед назначением инфликсимаба ($n=22$) и ритуксимаба ($n=9$)

Признак	Инфликсимаб	Ритуксимаб
Женщины	21	7
Мужчины	1	2
Средний возраст, годы	44,5±4,7	47,8±3,9
Длительность РА, мес	32,9±2,2	57,3±12,6
Боль (ВАШ), мм	85,4±3,8	89,8±0,9
Утренняя скованность, мин	234,5±32,8	196,5±54,7
Ревматоидный фактор		
+	20	9
—	2	
Полиартрит	22	9
Системные проявления	2	9
Стадия РА — развернутая	22	9
Эрозивный артрит (по R)	22	5
R-стадии:		
0	0	0
I	2	0
II	10	8
III	10	1
IV	0	0
АЦП +	22	9
ФК:		
I	2	0
II	20	9
III	0	0

воспалительных изменений наиболее тяжелой группы больных представлена на рис. 1.

На фоне проводимой терапии через 6 и 12 мес достоверно ($p<0,01$) уменьшились боль (как по оценке врача, так и по оценке пациента), утренняя скованность (через 6 мес — в 2 раза, через 12 мес — до целевой величины 30 мин), существенно снизилась активность РА по DAS 28. К 12 и 24 мес достоверно уменьшилось число болезненных и припухших суставов, через год припухших суставов не обнаружено. Среднее значение СОЭ

Таблица 3

Показатели воспалительной активности у больных ревматоидным артритом перед назначением инфликсимаба ($n=22$) и ритуксимаба ($n=9$)

Показатели	Средние величины ($M\pm\sigma$) инфликсимаб	ритуксимаб
ЧБС	23,5±4,1	18,9±5,6
ЧПС	13,5±2,6	14,5±4,3
СОЭ, мм/ч	35,9±2,2	49,8±3,6
DAS 28	7,3±2,1	6,8±0,7
HAQ	3,0	3,0

снизилось до 12 мм/ч. Соответственно нормализовался индекс активности (рис. 2, а).

Качество жизни достоверно ($p<0,0001$) улучшилось: функциональный индекс по опроснику HAQ снизился до 0,38±0,02 (рис. 2, б).

В анализируемую группу не вошли 2 больных, у которых после 6-й и 7-й инфузий инфликсимаба развился туберкулез легких.

У 3 пациентов после достижения ремиссии через 1 год наблюдения отмечена рефрактерность к инфликсимабу, в связи с чем больные были переведены на ритуксимаб. Несмотря на улучшение лабораторных показателей, быструю деплессию CD19, только к 3 мес терапии ритуксимабом получено достоверное клиническое улучшение, которое продолжало расти к 6 мес. Быстрее снижалось ЧПС, чем ЧБС. К 3 мес средние показатели боли по ВАШ уменьшились до 28,7±0,6 мм, СОЭ до 23,4±1,2 мм/ч. Активность по DAS 28 достоверно снизилась до 4,1±0,9, что привело к уменьшению функционального индекса HAQ до 0,9±0,2. К 12 мес индекс DAS 28 соответствовал ремиссии — 2,2±0,2, индекс HAQ составлял от 0 до 1,5. Все пациенты продолжают работать, считают себя практически здоровыми. НПВП принимают в режиме «demand» — по требованию. Два пациента получают лефлуномид в дозе 20 мг/сут, остальные — МТ 10 мг/нед с фолиевой кислотой.

Сравнение функциональной активности по HAQ и ОСЗ к 6—12 мес в двух группах амбулаторного наблюдения показывает, что при отсутствии целевого достижения DAS 28 <2,6 качество жизни было существенно хуже в I группе ($n=58$) в сравнении со II ($n=54$), причем наилучшие показатели были получены при использовании ГИБП ($n=31$).

Сравнительная динамика основных клинических показателей, лабораторных данных, активности РА и качества жизни больных двух групп представлены графически на рис. 3, из которого следует, что темпы снижения всех клинических данных активности РА (ЧПС, ЧБС, боль по ВАШ), лабораторных данных (уровень СОЭ), активность по DAS 28 и функционального статуса по HAQ значительно выше во II группе. Позитивные изменения были отмечены уже к 3 мес, достоверное улучшение достигнуто к 6 мес ($p<0,05$), а к 12 и 24 мес эта разница была очевидной ($p<0,01$ и $p<0,001$). Во II группе все средние показатели практически нормализовались, что убедительно доказывает эффективность применения методики тщательного контроля во время лечения больных РА.

Обсуждение

С 2007 г. взгляд ревматологов на больных с впервые установленным диагнозом РА полностью изменился. Важными звеньями этих изменений явились: 1) следование концепции «окна возможностей» (window of opportunity): лечить как можно раньше и действительно эффективно; 2) раннее назначение адекватных доз БПВП; 3) комбинированная терапия, включающая малые дозы ГК; 4) использование ГИБП; 5) оптимизация и персонализация лечения [5, 16].

Согласно этим постулатам требуется пересмотр отношения к наблюдению за больными РА.

Эксперты — ревматологи из НИИР РАМН — утверждают, что мониторингирование больных РА представляет собой медицинскую технологию, которая способна повлиять на течение РА. Однако пока в России в реальной практике сохраняется формальный подход к диспансеризации всех больных, в том числе ревматологиче-

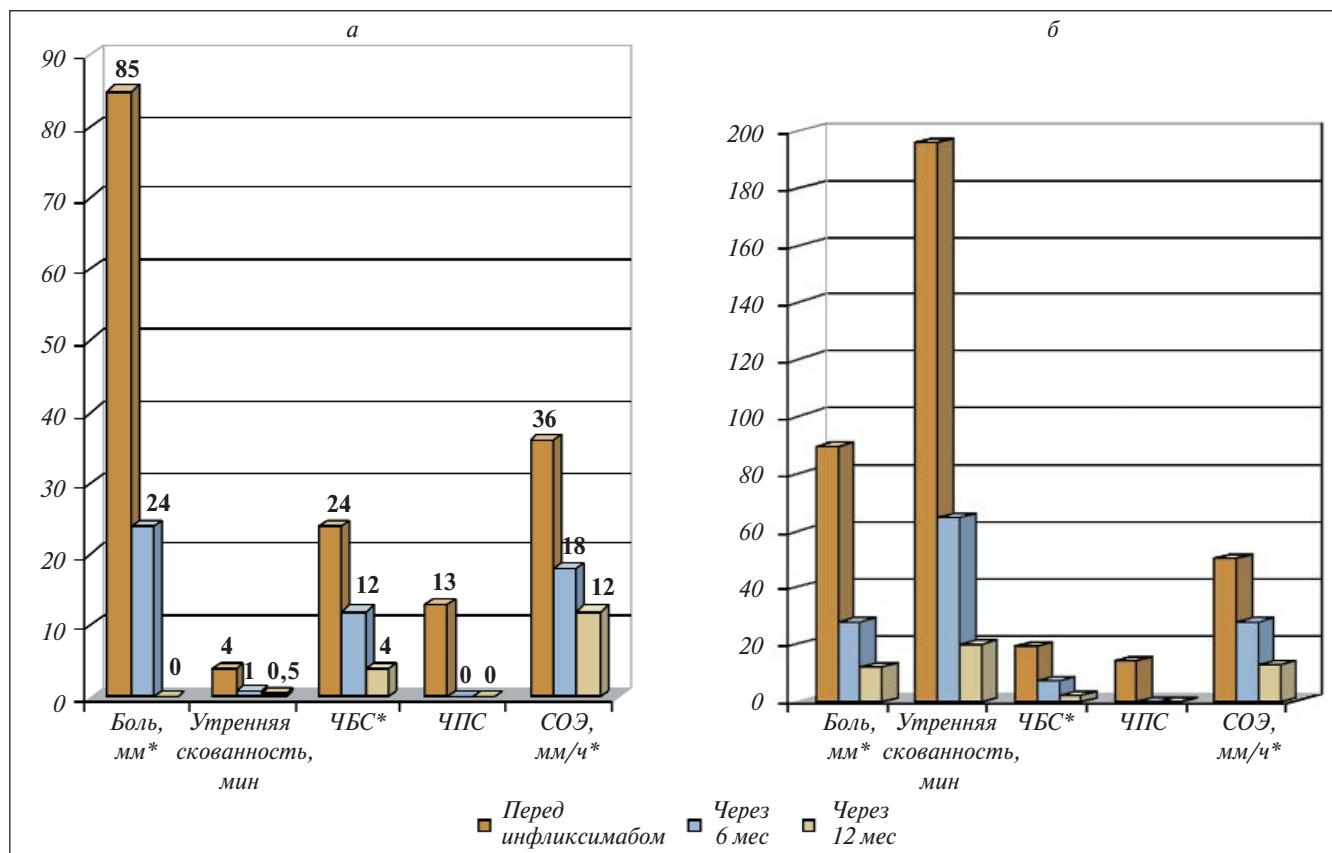


Рис. 1. Динамика воспалительных изменений у больных на фоне лечения инфликсимабом (а) и ритуксимабом (б). * $p < 0,01$

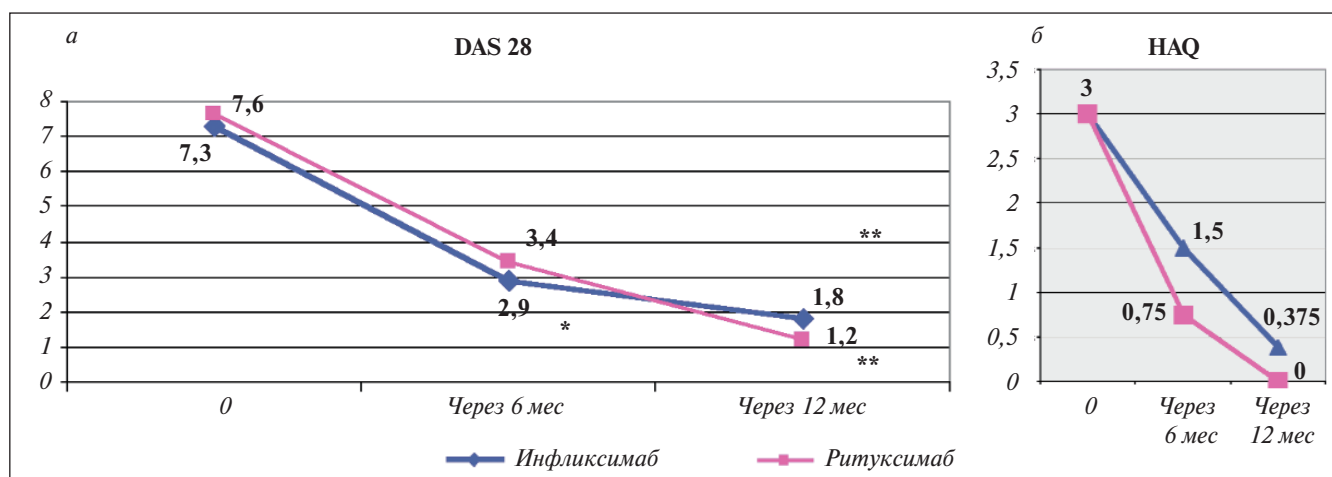


Рис. 2. Динамика индекса активности РА по DAS 28 (а) и качества жизни по HAQ (б) на фоне введения инфликсимаба и ритуксимаба. * $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$

ского профиля [17]. Наше исследование показало, что, если не учитывать активность РА (DAS 28), у ревматолога 70% диспансерных больных РА будут находиться в зоне недопустимой степени активности (II и III степени). Через 2 года обычной диспансеризации эта цифра снижается всего на 2,8% (67,2%), что не может улучшить ситуацию со снижением уровня инвалидности. Ремиссия достигается у небольшого количества пациентов (8,6% больных). Однако даже редкое наблюдение (1 раз в 3–4 мес) и недостаточный, но все же осуществляемый контроль за больными РА I группы позволили снизить дли-

тельность пребывания пациента на больничном листе в 1,8 раза, а первичный выход на инвалидность с 8,3 до 2%. Больные II группы в условиях тщательного активного контроля оставались трудоспособными, случаев первичного выхода на инвалидность не отмечено.

До настоящего времени дефиниция термина «тщательный контроль (tight control) за больными РА» отсутствует. Элементами тщательного контроля являются:

- частый осмотр пациентов с целью коррекции лечения;

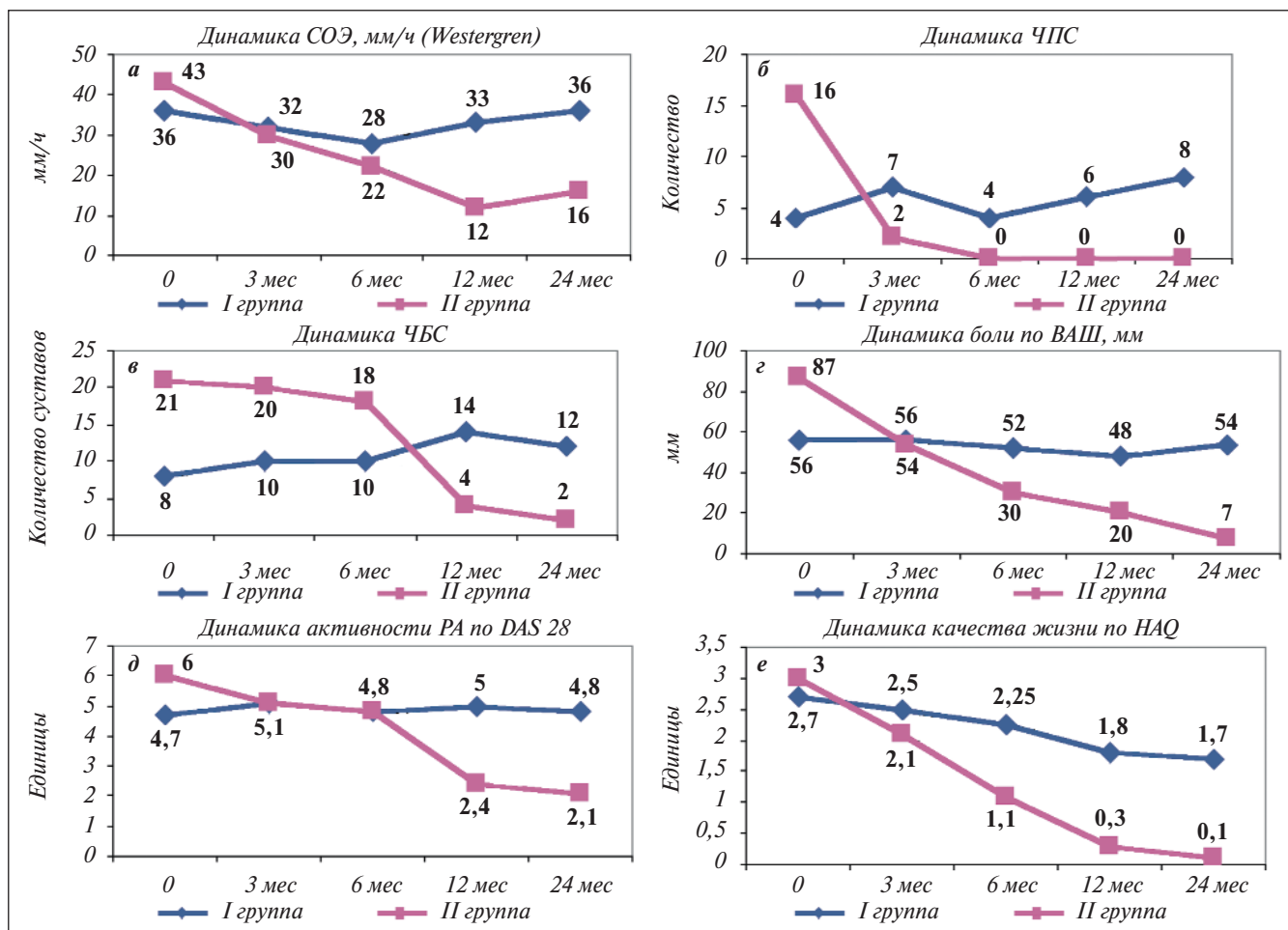


Рис. 3. Динамика основных клинических, лабораторных данных, активности и качества жизни в двух группах.

а — СОЭ; б — ЧПС; в — ЧБС; г — боль по ВАШ; д — DAS 28; е — HAQ

- улучшения клинических симптомов недостаточны для оценки эффективности лечения, основная цель терапии — достижение низкой степени активности РА, а лучше — ремиссии;

- наибольшая объективизация при определении активности РА, без ссылок на эмоции доктора или пациента;

- строгое следование рекомендациям: например, если DAS 28 вместо 3,2 составляет 3,3 и выше, ожидание недопустимо, необходимо немедленное усиление лечения;

- проведение частых осмотров больного до тех пор, пока не будет определяться активность болезни [7].

Применение ГИБП значительно удорожает лечение, тем не менее ряд ассоциаций ревматологов (Дания, Нидерланды) убедили свои правительства в необходимости обеспечения использования ГИБП при неэффективности комбинации двух БПВП. Оказалось, что около 10% больных РА нуждаются в применении блокаторов ФНО α . Снизить стоимость лечения РА возможно только при тщательном контроле (мониторинге) [7, 18, 19].

Хорошим примером оптимизации дозы МТ при раннем РА явились результаты исследования CAMERA. Оно показало, что при тщательном контроле за пациентами РА возможно добиться снижения активности РА только на фоне эскалации дозы МТ до 30 мг/нед. В этом исследовании группа больных интенсивного лечения наблюдалась ежемесячно. Через 2 года лечения 50% пациентов группы интенсивного лечения и только 37% контрольной группы

достигли периода ремиссии [14]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, где доза МТ была 20 мг/нед, симптомы РА (по критериям АКР 20) статистически не различались при сравнении эффективности монотерапии ГИБП (этанерцепт или адалимумаб) и МТ в дозе 20 мг/нед в течение 6–12 мес [20, 21].

По нашим данным (как и в исследовании CAMERA), значительно более быстрое снижение уровня СОЭ, длительности утренней скованности, ЧБС, ЧПС, боли по ВАШ и HAQ было достигнуто во II группе больных тщательного контроля по сравнению с традиционным наблюдением больных ревматологом в обычной клинической практике. Если в I группе частота ремиссии была 8,6% и 24,2% больных находились в допустимой степени активности DAS 28 ($<3,2$), то в группе тщательного контроля периоды ремиссии различной длительности наблюдались у всех больных (активность РА по DAS 28 находилась в пределах 1,2–1,8). Среднее значение функционального состояния пациентов по HAQ в I группе было 1,8, во II группе тщательного контроля — колебалось от 0 до 0,375.

Таким образом, для ведения впервые выявленных больных РА (особенно в период «окна возможностей») прежде всего требуется обучение, а затем наблюдение за больным в интенсивном режиме с подсчетом активности болезни по DAS 28 и функционального индекса по HAQ не только в стационарных условиях, но и в амбулаторно-поликлинической практике, что приводит к снижению ак-

тивности заболевания, существенному улучшению качества жизни больных и приверженности лечению.

«Основной задачей (отечественных ревматологов) является скорейшее внедрение этих достижений в клини-

ческую практику, создание условий, при которых новые медицинские технологии будут доступны населению нашей страны» (Е.Л. Насонов) [16].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология, национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;714 с.
2. Сигидин Я.А. Механизмы лечебного действия традиционных базисных препаратов. Лекции цикла повышения квалификации врачей. М.: Изд-во АРР, 2009;21—7.
3. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Стоимость ревматоидного артрита и экономическая целесообразность терапии. Науч-практич ревматол 2001;5:58—65.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. Врач 2007;1:38—41.
5. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов. РМЖ 2009;3(17):2—7.
6. Клинические рекомендации: Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005;288 с.
7. Bijlma J.W.J., Weinblatt M.E. Optimal use of methotrexate: the advantage of tight control. Ann Rheum Dis 2007;66:1409—10.
8. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2008;67:iii2—iii25.
9. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Науч-практич ревматол 2009;5:4—13.
10. Каратеев Д.Е. Ранний ревматоидный артрит: диагностика, принципы ведения больных. Лекции цикла повышения квалификации врачей. М.: Изд-во АРР, 2009;34—42.
11. Каратеев Д.Е. Современные европейские рекомендации (консенсус EULAR) по применению биологических генно-инженерных препаратов при ревматоидном артрите. Совр ревматол 2008;2:1—4.
12. Motecucco C. Remission, a therapeutic goal in inflammatory arthropathies? Clinical data from adalimumab studies. Drugs 2006;66(14):1783—95.
13. Балабанова Р.М. Эффективность лефлуномида (Арава) при раннем ревматоидном артрите. РМЖ 2009;21(360):17, 1476—9.
14. Vertappen S., Jacobs J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: arming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis 2007;66:1443—9.
15. Оттева Э.Н. Структурированная обучающая программа для пациентов с ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2009;4:101—4.
16. Насонов Е.Л. Иммунопатология ревматических заболеваний. Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний. Лекции цикла повышения квалификации врачей. М.: Изд-во АРР, 2009;4—10.
17. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Мониторинг больных ревматоидным артритом: клиническая значимость и предлагаемые подходы. Науч-практич ревматол 2006;2:45—51.
18. Uhlig T., Heiberg T., Mowinckel P. Rheumatoid arthritis is milder in new millennium: health status in patients with rheumatoid arthritis 1994—2004. Ann Rheum Dis 2008;67(12):1710—5.
19. Dayer J.M., Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol 2005;23(3):404—12.
20. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: новые данные. Тер арх 2009;6(81):1—9.
21. Blank N., Max R., Briem S. et al. Combination therapy with Rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1998;67(Suppl. II):188.

Поступила 25.01.10