

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: УПРОЩЕННЫЙ ИНДЕКС АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ SDAI (SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX) ПРИ РАННЕМ АРТРИТЕ

*Н.А.Чемерис, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

### Резюме

**Цель.** Оценить значение индекса SDAI при раннем артрите.

**Материал и методы.** 76 больных с подозрением на РА с длительностью заболевания до 6 мес. ( $3,6 \pm 1,7$  мес), средний возраст  $48,5 \pm 14$  лет (17-76 лет), соотношение муж.:жен= 1:5. Для комплексной оценки активности артрита рассчитывались индексы DAS28 и SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности заболевания.

**Результаты.** Индекс SDAI в среднем по группе составлял  $28,9 \pm 14,9$  (1,37-67,64) баллов. У 40 (52,1%) больных он соответствовал умеренной, у 20 (26,6%) – низкой, а у 16 (21,3%) – высокой активности РА. Средний уровень DAS28 составлял  $4,86 \pm 1,23$  балла (2,31-6,92), низкая активность была у 12,5%, умеренная – у 40,3% и высокая у 47,2% пациентов. Отмечен высокий уровень корреляции между SDAI и DAS28 ( $p < 0,0001$ ). При определении функционального состояния суставов значение HAQ по группе в целом составило  $0,82 \pm 0,62$  (0-2,5). HAQ коррелировал как с индексом SDAI, так и с индексом DAS28 ( $p < 0,005$ ). При обследовании 37 из 76 пациентов (48,7%) был установлен диагноз РА по критериям АКР 1987 г [13], у 39 (51,3%) больных диагноз оставался неуточненным и обозначался как недифференцированный артрит (НДА). Значения индекса SDAI в подгруппе больных РА были достоверно выше, чем у пациентов с НДА ( $33,1 \pm 15,9$  и  $24,5 \pm 12,3$  соответственно) ( $p < 0,05$ ). Схожие данные получены и для индекса DAS28 ( $4,72 \pm 1,1$  в подгруппе РА и  $2,9 \pm 0,7$  у больных НДА) ( $p < 0,05$ ). По критериям индекса SDAI низкую воспалительную активность имели 30,8%, умеренную – 48,7% и высокую – 20,5% больных РА. В подгруппе пациентов с НДА низкая (59,5%) и умеренная (32,4%) активность по SDAI наблюдалась чаще, чем в подгруппе РА. Полного совпадения степеней активности по SDAI и DAS28 не наблюдалось ни в подгруппе РА, ни у больных НДА.

**Заключение.** Индекс SDAI является чувствительным методом оценки активности и коррелирует с индексом DAS и HAQ не только при достоверном длительно текущем РА, как установлено в исследовании по валидации данного индекса, но и при раннем артрите.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, недифференцированный артрит, упрощенный индекс активности болезни

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием с неуклонным прогрессированием костной деструкции и развитием нетрудоспособности пациента [1], поиск наиболее оптимальных методов оценки активности которого остается актуальным. РА отличается непредсказуемым течением и различиями в клинических проявлениях. В связи с этим при оценке активности заболевания следует использовать комбинацию из нескольких клинических параметров [2-4].

В настоящее время используется два клинических индекса, включающих основные показатели активности РА. Это индекс DAS, предложенный EULAR (European League Against Rheumatism) [5,6], и критерии ответа на терапию ACR (American College of Rheumatology) [7]. Компонентами индексов являются число болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния здоровья пациентом и врачом, острофазовые показатели и показатели функционального состояния суставов. Оба индекса разрабатывались для стандартизации оценки активности РА в клинических исследованиях [8]. Использование их в клинической практике имеет некоторые ограничения. Так, ответ на терапию по критериям ACR не может быть измерен в абсолютных числах [9]. По этой же причине невозможно сравнить ответ на терапию у разных пациентов. Индекс DAS решает эту проблему, однако его вычисление в повседневной практике достаточно

трудоемко. Поэтому необходим упрощенный индекс оценки активности РА, который будет не менее чувствительным, чем DAS и критерии ответа на терапию ACR, но при этом не требующим сложных вычислений. Такой индекс был разработан J.Smolen с соавт. [10]. Авторы предложили использовать при РА незначительно модифицированный индекс оценки активности реактивного артрита DAREA (Disease Activity index for REactive Arthritis). Он представляет собой сумму пяти основных показателей активности суставного воспаления [11]. Индекс SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс активности заболевания) был валидизирован J.Smolen с соавт. [10] на популяции пациентов РА, принимавшей участие в клинической апробации лефлуномида [12].

Целью нашего исследования было оценить значение индекса SDAI при раннем артрите.

### Материал и методы

В исследование было включено 76 больных в возрасте от 17 до 77 лет (в среднем  $48,5 \pm 14$  лет) с подозрением на РА, с длительностью заболевания до 6 мес. ( $3,6 \pm 1,7$  мес), соотношение муж.:жен. составляло 1:5. Клиническая оценка включала в себя определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных, общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0-10 см), оценку функционального состояния суставов с помощью Стенфордского опросника состояния здоро-

вья HAQ (Health Assessment Questionnaire). Лабораторное обследование включало определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и концентрации С-реактивного белка (СРБ, мг/дл). Определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (ИФМ) с использованием реактивов фирмы "DAKO".

Для комплексной оценки активности артрита рассчитывались индексы DAS28 и SDAI. Индекс DAS28 рассчитывался по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times (\text{ЧБС28}) + 0,28 \times (\text{ЧПС28}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ОСЗП}$$

Индекс SDAI представляет собой простую арифметическую сумму следующих показателей:

$$\text{SDAI} = \text{ЧБС28} + \text{ЧПС28} + \text{ОСЗВ} + \text{ОСЗП} + \text{СРБ (мг/дл)}$$

Например, при наличии у больного 5 болезненных и 3 воспаленных суставов из 28 оцениваемых (ЧБС28 и ЧПС28), оцен-

Таблица

## ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ РА ПО SDAI [10] И DAS28 [5]

Активность	Низкая	Средняя	Высокая
SDAI	≤20	20-40	>40
DAS28	≤3,2	3,2-5,1	>5,1

ке состояния здоровья врачом = 2,3 см (по ВАШ), пациентом = 4,8 см (по ВАШ) и концентрации СРБ в сыворотке = 1,5 мг/дл, SDAI рассчитывается следующим образом:

$$\text{SDAI} = 5+3+2,3+4,8+1,5=16,6$$

Оценка активности по индексам DAS28 и SDAI представлена в таблице.

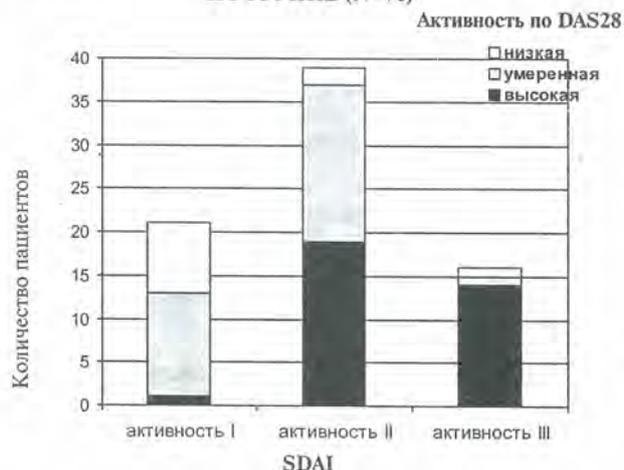
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы "Statistica 5.0" (коэффициент корреляции по Спирмену, тест Манн-Уитни). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Индекс SDAI в среднем по группе составлял  $28,9 \pm 14,9$  (1,37-67,64) баллов. У 40 (52,1%) больных он соответствовал умеренной ( $28,9 \pm 5,4$ ; 20,2-39,4), у 20 (26,6%) - низкой ( $12,7 \pm 5,8$ ; 1,62-19,8), а у 16 (21,3%) - высокой ( $49,3 \pm 62,1$ ; 41,7-62,1) активности РА. Средний уровень DAS28 составлял  $4,86 \pm 1,23$  балла (2,31-6,92), низкая ( $2,7 \pm 0,3$ ; 2,3-3,06) активность была у 12,5%, умеренная ( $4,2 \pm 0,6$ ; 3,2-5,07) - у 40,3% и высокая ( $5,9 \pm 0,5$ ; 4,9-6,9) у 47,2% пациентов. Отмечена высокая степень корреляции между SDAI и DAS28 ( $p < 0,0001$ ). Эти данные закономерны, учитывая, что основными компонентами обоих индексов являются одни и

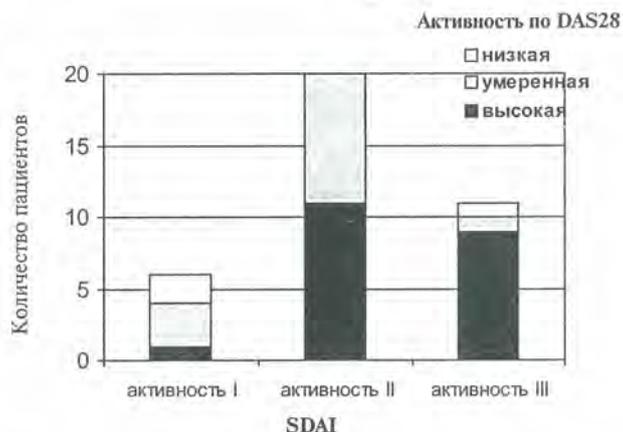
Рисунок 1

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПО DAS28 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПО SDAI В ЦЕЛОМ ПО ГРУППЕ (N=76)



## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПО DAS28 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПО SDAI У БОЛЬНЫХ РА (N=37)

Рисунок 2



те же показатели (ЧБС, ЧПС, ОСЗП). Однако при распределении по группам активности полного соответствия SDAI и DAS28 не выявлено (рис.1).

При определении функционального состояния суставов значение HAQ по группе в целом составило  $0,82 \pm 0,62$  (0-2,5) баллов. HAQ коррелировал как с индексом SDAI, так и с индексом DAS28 ( $p < 0,005$ ).

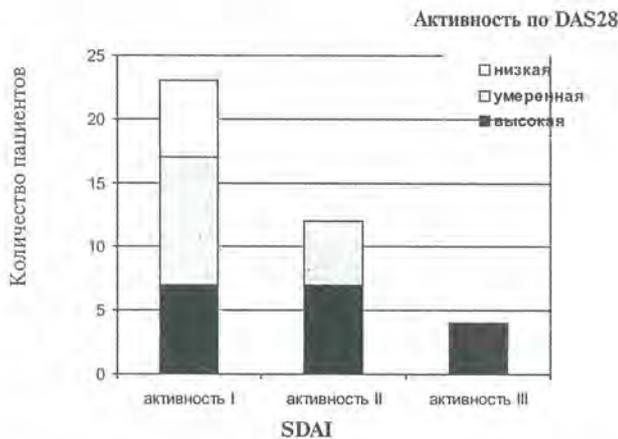
При углубленном обследовании 37 из 76 пациентов (48,7%) был установлен диагноз РА по критериям ACR 1987 г [13], у 39 (51,3%) больных диагноз оставался неуточненным и обозначался как недифференцированный артрит (НДА). В эту подгруппу вошли пациенты с наличием стойкого воспаления суставов, которое не полностью соответствовало диагностическим критериям РА. Значения индекса SDAI в подгруппе больных РА были достоверно выше, чем у пациентов с НДА ( $33,1 \pm 15,9$  и  $24,5 \pm 12,3$  соответственно) ( $p < 0,05$ ). Схожие данные получены и для индекса DAS28 ( $4,72 \pm 1,1$  в подгруппе РА и  $2,9 \pm 0,7$  у больных НДА) ( $p < 0,05$ ). В подгруппах РА и НДА оба индекса также коррелировали с высоким уровнем достоверности ( $p < 0,001$  для обеих подгрупп). По критериям индекса SDAI низкую ( $12,6 \pm 6,02$ ; 3,4-19,1) воспалительную активность имели 30,8%, умеренную ( $28,8 \pm 5,8$ ; 20,2-37,9) - 48,7% и высокую ( $50,6 \pm 7,04$ ; 42,6-62,1) - 20,5% больных РА. В подгруппе пациентов с НДА низкая ( $12,8 \pm 5,8$ ; 1,6-19,8) и умеренная ( $29,04 \pm 5,04$ ; 20,9-39,3) активность по SDAI наблюдалась чаще, чем в подгруппе РА (соответственно 59,5% и 32,4%). Полного соответствия степени активности по SDAI и DAS28 не наблюдалось ни в подгруппе РА, ни у больных НДА. Так, у больных с РА при низкой активности по SDAI значения DAS28 соответствовали высокой активности в 18,2%, умеренной - в 54,5% и совпадали с низкой активностью SDAI в 27,3% случаев. При умеренной активности по SDAI значения DAS28 соответствовали высокой активности у 72,2%, умеренной - у 27,8% пациентов (рис.2). Схожие данные получены в подгруппе НДА. Среди пациентов с низкой активностью по SDAI значения DAS28 была в большинстве случаев соответствовали умеренной (66,7%) активности, а высокая и низкая активность составляли 4,7% и 28,6% соответственно (рис.3). Из рисунков видно, что активность по DAS28 смещена в сторону умеренной и высокой в обеих подгруппах.

## Обсуждение

SDAI представляет собой новый, легко вычисляемый индекс оценки активности РА, удобный для повседневной врачебной практики. Как упоминалось выше, он был разработан на популяции пациентов с РА, участвовавших в клинических исследованиях лефлуномида [11].

Составляющие индекса SDAI включают в себя оценку активности заболевания врачом, пациентом и лабораторный показатель. Все эти параметры входят в основной набор показателей оценки исходов РА, определенный EULAR и ACR. Число без-

**Рисунок 3**  
**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПО DAS28 У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО SDAI В ПОДГРУППЕ БОЛЬНЫХ НДА (N=39)**



ненных и припухших суставов и оценка состояния врачом и пациентом имеют одинаковую значимость в индексе SDAI. Для того, чтобы численные значения болезненных и припухших суставов не доминировали в индексе, была использована оценка 28 суставов [14]. Известно, что счет болезненных и припухших суставов коррелирует с функциональным состоянием и является предиктором рентгенологического прогрессирования [2].

Основной концепцией создания данного индекса было упрощение вычисления при сохраненном методологическом подходе. Общая оценка состояния врачом и пациентом коррелирует с нарушением функции суставов в дальнейшем [15] и является чувствительным методом при динамическом контроле активности РА на фоне проводимого лечения [16]. Интересно, что при замене общей оценки состояния здоровья врачом на оценку выраженности боли в суставах пациентом (как изначально представлено в индексе DAREA), корреляция с HAQ сохранялась на

том же уровне [10].

В индексе DAS в качестве лабораторного показателя острофазового ответа включена СОЭ [5]. Известно, что и СОЭ, и СРБ являются неспецифическими маркерами воспаления, которые ассоциируются с активностью РА [17] и чувствительны при оценке ответа на терапию в клинических исследованиях эффективности препаратов [18]. Проведен ряд исследований, показавших прогностическую роль повышенной концентрации СРБ в прогрессировании суставной деструкции [19-21]. Кроме того, на концентрацию СРБ меньше, чем на СОЭ, оказывают влияние токсичность лекарственных препаратов, пол и возраст [11]. В связи с этим в индекс SDAI включен именно СРБ.

Авторы выявили корреляцию между новым индексом, DAS28 и HAQ [10]. В нашем исследовании, проведенном среди пациентов с ранним артритом, получены такие же результаты. В отличие данных от J. Smolen с соавт., полученных при разработке индекса SDAI на группе больных РА, лечившихся лефлуномидом, у наших пациентов активность заболевания была значительно ниже как при оценке с помощью SDAI, так и при использовании индекса DAS28. Возможно, это связано с меньшей выраженностью клинических и лабораторных изменений на ранних стадиях РА.

Границы значений степеней активности по индексу SDAI в работе J.Smolen с соавт. [10] были определены условно путем опроса практикующих ревматологов. Авторы не сопоставляли показатели степеней активности со значениями индексов SDAI и DAS28. В нашем исследовании выявлено, что активность, оцениваемая по DAS28, несколько смещена в сторону более высокой в сравнении с SDAI. Это может быть обусловлено тем, что подробных исследований по разграничению степеней активности в зависимости от значений SDAI не проводилось, и, возможно, в дальнейшем эти показатели будут скорректированы.

Таким образом, мы показали, что индекс SDAI является чувствительным методом оценки активности и коррелирует с индексом DAS и HAQ не только при достоверном РА длительного течения, как установлено J.Smolen с соавт. [10], но и при раннем артрите. Для полной оценки клинического значения индекса SDAI и рекомендации его применения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования на большом клиническом материале в процессе динамического наблюдения за пациентами.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *New Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1277-1289.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 729-740.
- van Riel P.L.C.M., van Gestel A.M., van de Putte L.B.A. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis; steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, suppl.2, 4-7.
- Tugwell P., Boers M., Baker P. et al. Endpoints in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 208.
- van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., van Riel P.L.C.M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann. Rheum. Dis.*, 1990, 49, 916-920.
- van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L.C.M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1845-1850.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 727-735.
- Boers M., Tugwell P., Felson D.T. et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1994, 41, 86-89.
- van Gestel A.M., Anderson J.J., van Riel P.L.C.M. et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 705-711.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol.*, 2003, 42, 244-257.
- Eberl G., Studnika-Benke A., Hitzelhammer H. et al. Development of disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatol.*, 2000, 39, 148-155.
- Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. European Leflunomide Study Group: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*, 1999, 353, 259-266.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 31, 315-324.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Eberl G. et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 38-43.
- Wolfé F., Cathey M.A. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1298-1306.
- van der Heijde A., Jacobs J.W., Dinant H.J. et al. The impact of endpoint measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1992, 21, 287-294.
- van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., van Riel P.L.C.M. et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*,

- 1992, 51, 177-181.
18. Anderson J.J., Chernoff M.C. Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 535-537.
  19. Plant M.J., Williams A.L., O'Sullivan M.M. et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1473-1477.
  20. Aman S., Paimela L., Leirisalo-Repo M. et al. Prediction of disease progression in early arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatol.*, 2000, 39, 1009-1013.
  21. Listing J., Rau R., Muller B. et al. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2100-2113.

Поступила 20.01.05

*Abstract*

*N.A. Chemeris, D.E. Karateev, E.L. Nasonov*

**New approaches to the assessment of rheumatoid arthritis activity: Simplified Disease Activity Index (SDAI) in early arthritis**

**Objective.** To assess significance of Simplified Disease Activity Index (SDAI) in early arthritis.

**Material and methods .** 76 pts with suspicion of rheumatoid arthritis (RA), duration of the disease less than 6 months ( $3,6 \pm 1,7$  months), mean age  $48,5 \pm 14$  years (17-76 years) and male/female ratio 1/5 were examined. DAS 28 and SDAI were calculated for complex assessment of arthritis activity.

**Results.** Mean SDAI value was  $28,9 \pm 14,9$  (1,37-67,64). In 40 (52,1%) of pts it corresponded to moderate, in 20 (26,6%) - to low and in 16 (21,3%) - to high activity of RA. Mean DAS 28 value was  $4,86 \pm 1,23$  (2,31-6,92). 12,5% of pts had low, 40,3% - moderate and 47,2% - high activity. SDAI significantly correlated with DAS 28 ( $p < 0,0001$ ). Functional status examination showed mean HAQ value  $0,82 \pm 0,62$  (0-2,5). HAQ correlated with SDAI and DAS 28 ( $p < 0,005$ ). In 37 from 76 pts (48,7%) RA was diagnosed according to ACR 1987 criteria. In 39 (51,3%) of pts the diagnosis was not verified and they were considered as having undifferentiated arthritis (UDA). SDAI values in RA were significantly higher than in UDA ( $33,1 \pm 15,9$  and  $24,5 \pm 12,3$  respectively,  $p < 0,05$ ). Similar differences were shown for DAS 28 ( $4,72 \pm 1,1$  in RA and  $2,9 \pm 0,7$  in UDA,  $p < 0,05$ ). 30,8% of RA pts had low, 48,7% - moderate and 20,5% - high inflammatory activity according to SDAI. In UDA low and moderate activity were more frequent (59,5% and 32,4% respectively) than in RA. DAS 28 and SDAI activity stages completely coincided neither in RA nor in UDA pts.

**Conclusion.** SDAI is a sensitive method of activity assessment and correlates with DAS and HAQ not only in definite long standing RA that was shown at validation of this index but also in early arthritis.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, undifferentiated arthritis, Simplified Disease Activity Index*