

К вопросу о критериях эффективности лечения ревматоидного артрита

Ю.В. Муравьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev
murawyu@mail.ru

Поступила 03.10.12

- А как, например, числом? — спросил Чичиков.
- Да, сколько числом? — подхватил Манилов.
- Да как сказать числом? Ведь неизвестно, сколько умирало, их никто не считал.

Н.В. Гоголь. Мертвые души

В 30-е годы прошлого века медицинская общественность осознала необходимость создания унифицированных критериев оценки эффективности лечения ревматоидного артрита (РА), поскольку соответствующие сообщения изобиловали разнообразной, нередко приводящей в заблуждение, терминологией [1–3]. Поэтому Нью-Йоркской ассоциацией ревматологов был специально организован Комитет по терапевтическим критериям [4]. Одна из главных трудностей, с которой столкнулись его члены, — широкая палитра определений лечебного эффекта, не способствующая какой-либо точной оценке. Например, представляя свои выводы, авторы статей, посвященных лечению РА, применяли такие термины, как «отличный», «хороший», «улучшение», «значительное улучшение», «умеренное улучшение», «объективное улучшение» и т. п. Даже специально изучавшие методы лечения разные исследователи информировали о результатах, используя не вполне сопоставимые заключения. Стало очевидным, что читателю невозможно не только понять значение многих из них, но даже установить полезность сообщаемых данных.

Важной проблемой оценки результатов лечения, проводимой как исследователем, так и больным, явилось огромное влияние на нее субъективных факторов. Особенно сбивали с толку попытки оценить воздействие получаемого лечения на боль, поскольку любой новый метод мог оказать и оказывал психогенный эффект. Поэтому было принято решение использовать только термины, объективно отражающие состояние больного в период лечения. Не менее важное значение имело исключение больных с сомнительным диагнозом РА, поэтому было дано описательное определение РА: это системное заболевание неизвестной этиологии, возникающее в любом возрасте, обратимое, особенно на ранней стадии;

в целом хроническое прогрессирующее, с вовлечением суставов (основное проявление), обычно множественным и, как правило, симметричным; типична веретенообразная припухлость; для пораженных суставов характерны боль, припухлость, скованность и другие признаки воспаления, часто возникают подкожные узелки и атрофия мышц, прогрессирование процесса проявляется деформацией, подвывихами и/или анкилозом; рентгенологически определяются остеопороз, деструкция хряща и субхондральной кости, повышается СОЭ, иногда отмечаются лейкоцитоз, анемия, потеря массы тела. Течение обычно прогрессирующее с обострениями, но могут возникать спонтанные ремиссии.

Другая проблема, которая стояла перед членами Комитета по терапевтическим критериям, — это отсутствие у многих исследователей понимания о естественном течении болезни, которое в какой-либо период может привести к спонтанной ремиссии, не связанной с лечением, либо (чаще) к обострению, поскольку болезнь обычно прогрессирует. Поэтому для оценки эффективности лечения важен достаточно длительный период наблюдения, позволяющий это учесть. Предполагалось, что продолжительность такого периода должна быть не менее года. Разработана градация ответа на лечение. Полная ремиссия — наиболее значимый показатель (I степень ответа на лечение) — означала:

- отсутствие системных проявлений и симптомов воспаления суставов;
- отсутствие внесуставных симптомов;
- нарушение подвижности суставов только в результате необратимых изменений;
- деформацию суставов только в результате необратимых изменений;
- СОЭ в пределах нормы;
- отсутствие прогрессирования рентгенологических изменений.

Значимое улучшение (II степень ответа на лечение) включало только:

- минимальную (остаточную) припухлость суставов (без вовлечения новых суставов);
- минимальные внесуставные симптомы (без появления новых);
- ограничение подвижности суставов, обусловленное только минимальной активностью;
- деформацию суставов, связанную только с необратимыми изменениями;
- СОЭ может быть повышенной;
- отсутствие прогрессирования рентгенологических изменений.

Для исключения возможных ошибок при интерпретации естественного течения болезни Комитет рекомендовал не считать минимальное улучшение (III степень ответа на лечение) значимым, что позволяет избежать ложного завышения успешных результатов. К IV степени ответа на лечение (без улучшения) отнесли отсутствие изменений. В сообщении о лечебном действии рекомендовалось рассматривать степень изменений в каждом случае перед лечением. Для облегчения такой задачи предлагалось классифицировать больных согласно стадии болезни до начала лечения, поскольку это позволяло оценить прогрессирование болезни; отметить любые различия в ответе каждой группы больных в зависимости от стадии, сопоставлять результаты разных исследователей. Кроме того, определяли еще и функциональную способность больного, поскольку имеется взаимосвязь между структурными изменениями и функцией суставов, хотя и не всегда пропорциональная. Согласно данным Нью-Йоркской ассоциации ревматологов, лечение редко приводит к улучшению стадии болезни, в то же время активность болезни и/или функциональная способность могут улучшиться [4]. Поэтому первоначально необходимо было установить диагноз РА, наличие или отсутствие активности (в тот период степень активности еще не определяли), стадию и функциональный класс и в дальнейшем оценить выраженность ответа на лечение, проследив в динамике изменения объективных симптомов активности.

В Институте ревматизма АМН СССР были разработаны степени активности (оценка их первоначально носила описательный характер) болезни: неактивная, минимальная, умеренная, высокая активность, — что в перспективе должно было иметь значение для выбора лечения [5]. В дальнейшем определение активности болезни стало объективнее и появилась возможность оценивать ее в баллах: отсутствие активности — 0; минимальная — 1–6; умеренная — 7–12; высокая — 13–18 баллов (см. таблицу), используя три клинических (утренняя скованность, гипертермия и экссудативные явления в суставах) и три лабораторных критерия активности (повышение СОЭ, уровней уровня β_2 -глобулинов и С-реактивного белка — СРБ), такой уникальный комплексный набор маркеров воспаления не входит ни в один из современных индексов [6]. Для расчета активности не требовалось вычислительной техники, причем степень активности можно было установить только по клиническим критериям, обозначив ее как «клиническая активность». Полученные величины можно было сравнивать при повторных исследованиях, т. е. по сути это были показатели «для оценки динамики течения болезни».

Приведенная схема определения активности РА постулировалась в отечественных руководствах по ревматологии и должна была неукоснительно выполняться отечественными ревматологами, что имело важное значение для выбора терапии [7, 8]. Таким образом, отечественные ревматологи, контролируя лекарственными препаратами активность воспаления при РА, предусматривали ее полное подавление, т. е. отсутствие активности.

Три десятилетия назад Американской коллегией ревматологов (ACR) разработаны критерии ремиссии [9]: полная ремиссия подразумевала отсутствие всех суставных и внесуставных признаков воспаления и иммунологической активности, связанной с РА. На практике эти критерии применялись весьма ограниченно, поскольку, с одной стороны, для подтверждения ремиссии требовалось динамическое наблюдение и оценивались показатели, не относящиеся к базовым (длительность утренней скованности и припухлость сухожильных влагалищ), а с другой — очень мало больных им соответствовали.

В дальнейшем были предложены базовые показатели для оценки эффективности базисных противовоспалительных препаратов у больных РА: боль, общая оценка активности болезни больным (ОАББ), функциональная недостаточность, число припухших суставов (ЧПС), число болезненных суставов (ЧБС), острофазо-

Критерии диагностики активности процесса при РА (в баллах)

Клинические параметры	Баллы
Утренняя скованность:	
нет	0
до 30 мин	1
до 12 часов дня	2
позже 12 часов дня	3
Гипертермия (суставов)	
нет	0
незначительная	1
умеренная	2
выраженная	3
Экссудативные явления в суставах:	
нет	0
незначительные	1
умеренные	2
выраженные	3
Повышение уровня β_2 -глобулинов, отн%:	
$\leq 10,0$	0
$\leq 12,0$	1
$\leq 15,0$	2
$> 15,0$	3
СОЭ, мм/ч (по Т.П. Панченкову):	
норма (≤ 12)	0
≤ 20	1
≤ 40	2
> 40	3
СРБ	
—	0
+	1
++	2
+++	3
Активность (А):	
A0	0
A1	1–6
A2	7–12
A3	13–18

вые показатели, общая оценка активности болезни врачом (ОАБВ) и рентгенологическое исследование суставов при длительном (не менее года) лечении [10]. Разработан индекс активности болезни – disease activity score (DAS), который представляет собой комбинацию отдельных показателей активности [11, 12]. Для расчета DAS требовалась вычислительная техника. Оригинальный DAS включает индекс Ричи (0–78); ЧПС (0–44); СОЭ по Вестергрену (0–200 мм/ч); ОАБВ по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Позднее был предложен упрощенный вариант DAS – DAS28, который вычисляется по результатам исследования 28 суставов. При этом в качестве исходных компонентов используются ЧПС, ЧБС, ОАБВ и СОЭ. DAS, так же как DAS28, можно рассчитывать, используя СРБ (мг/л) [13] вместо СОЭ. Доступны 8 версий этих показателей. Индекс применяется только для РА, для других ревматических заболеваний он формально не валидирован. Показатели DAS и DAS28 колеблются от 0 до 10 и от 0 до 9,4 соответственно.

Для всех версий DAS активность болезни интерпретируется следующим образом:

- ремиссия – $DAS < 1,6$;
- низкая активность – $1,6 \leq DAS < 2,4$;
- умеренная активность – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$;
- высокая активность – $DAS > 3,7$.

Для всех версий DAS28 активность болезни интерпретируется как:

- ремиссия – $DAS28 < 2,6$;
- низкая активность – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$;
- умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$;
- высокая активность – $DAS28 > 5,1$.

Изменение в динамике на 1,2 как для DAS, так и для DAS28 считается значительным [14], но для хорошего ответа на лечение по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) необходимо одновременное достижение низкой активности заболевания (соответственно $< 2,4$ и $< 3,2$). В дальнейшем были выявлены ограничения индексов DAS и DAS28, обусловленные их составляющими. В частности, поскольку на показатель СОЭ оказывает влияние возраст больных, расчет DAS и DAS28 не позволяют точно оценить ремиссию у пожилых (старше 60 лет) больных [15]. Более того, DAS очень чувствителен к изменениям почти нормальных показателей СОЭ, т. е. подвержен значительным колебаниям [16]. Помимо наличия и выраженности воспалительного процесса, на СОЭ влияют ряд других факторов [17].

Возможные причины повышения СОЭ:

1. Анемия с нормальной морфологией эритроцитов, что объясняется изменением соотношения эритроцитов и плазмы, способствующим образованию столбиков эритроцитов вне зависимости от концентрации фибриногена.
2. Увеличение в плазме концентрации всех белков, кроме фибриногена.
3. Почечная недостаточность.
4. Гиперхолестеринемия.
5. Крайняя степень ожирения, сопровождающаяся повышением уровня фибриногена.
6. Женский пол.
7. Пожилой возраст. По приблизительным подсчетам, у мужчин верхний уровень нормальной СОЭ составляет число, получающееся при делении возраста на 2, для женщин – возраст плюс 10, разделенное на 2.

8. Технические погрешности. Отклонение положения пробирки на 3° в стороны от вертикальной линии может приводить к увеличению СОЭ до 30 мм/ч.

Факторы, способствующие снижению СОЭ:

1. Морфологические изменения эритроцитов
2. Полицитемия. Значительное повышение уровня лейкоцитов.
3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – из-за гипофибриногенемии.
4. Дисфибриногенемия и афибриногенемия.
5. Кахексия.
6. Технические погрешности (температура окружающей среды, период до определения > 2 ч).

Показатель DAS может вести к переоцениванию активности болезни у отдельных больных из-за такого компонента, как ОАБВ по ВАШ (субъективный и во многом зависящий от сопутствующей патологии показатель). У больных с ремиссией по DAS28 было зафиксировано ЧПС до 8, но оно может быть и больше, поскольку при вычислении данного индекса не учитываются суставы стоп. Кроме того, применение DAS28 в повседневной клинической практике затруднено необходимостью непосредственного получения фактических результатов определения СОЭ. Поэтому критерий ремиссии, равный 2,6 по DAS28, считается недостаточно надежным [18–23]. Предлагается даже рассмотреть более строгое определение ремиссии: $< 2,4$ по DAS28 [24]. В качестве альтернативы обсуждается определение СРБ как маркера воспаления, поскольку [17]:

- содержание СРБ в плазме определяется только уровнем его синтеза, который, в свою очередь, зависит исключительно от выраженности воспалительного процесса;
- СРБ принадлежит к III группе острофазовых белков, содержание которых в период воспаления может увеличиваться в 100 и даже в 1000 раз.

Специально проведенное исследование сопоставило показатели DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ при раннем ($n=520$) и развернутом ($n=364$) РА показало их существенное различие при умеренной и высокой активности, особенно у женщин [25]. DAS28-СРБ дает более высокую оценку эффективности по критериям EULAR, нежели DAS28-СОЭ [26]. При сопоставлении показателей DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ разница в частоте выявления ремиссии достигала 11,2% [27]. Применение СРБ для расчета DAS28 является обоснованной альтернативой СОЭ по ряду причин:

- СРБ, как и СОЭ, хорошо коррелирует с динамическими изменениями активности воспаления, рентгенологическим прогрессированием и функциональными нарушениями [28]. При этом, в отличие от СОЭ, его уровень не зависит от таких факторов, как пол, возраст, уровень белков в плазме крови;
- СРБ быстрее, нежели СОЭ, определяется лабораторными тестами и может быть стандартизован;
- по уровню СРБ можно прогнозировать прогрессирование повреждения суставов и функциональный статус [29, 30].

Проявление новых лекарственных препаратов и стратегии строгого контроля [22] позволяет значительно повысить эффективность лечения РА [31–33]. По мнению экспертов, основной целью терапии следует считать ремиссию [34–36]. Приемлемой альтернативой может быть низ-

кая активность заболевания [37]. Однако с 1981 г. оставалось в силе утверждение R.S. Pinals и соавт. о том, что среди ревматологов имеются существенные различия в понимании ремиссии [9].

В первом десятилетии XXI в. медицинская общественность наконец осознала необходимость создания унифицированных критериев ремиссии РА, что привело к организации под эгидой ACR и EULAR комитета по пересмотру определения ремиссии при РА, который подготовил соответствующий систематический обзор [38], а также план такого пересмотра и пути его выполнения [32]. Методом консенсуса комитетом принято решение относительно пересмотра определения ремиссии и достигнуто согласие в том, что любое определение должно включать как минимум ЧБС, ЧПС и уровни острофазовых показателей, но исключить лечение, длительность ремиссии, показатели физической функции и рентгенологическое прогрессирование.

В настоящее время для исследований ACR/EULAR рекомендуется применять два определения ремиссии, включающие оценку показателя СРБ [39]:

- логическое (булево): ЧБС, ЧПС, СРБ (мг/дл) и ОАББ ≤ 1 (при оценке ЧБС и ЧПС по 28 суставам желательно также учесть суставы стоп и голеностопные) [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor D. A table for the degree of involvement in chronic arthritis. *Can Med Assoc J* 1937;6:608–10.
2. Cecil R. Necessity of certain criteria for diagnosis and cure of rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1937;11:637.
3. Steinbrocker O. Therapeutic results in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1946;131:189–93.
4. Steinbrocker O., Trager C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140:659–62.
5. Астапенко М.Г., Пихлак Э.Г. Болезни суставов. М.: Медицина, 1966;380 с.
6. Отто В., Астапенко М.Г., Трофимова Т.М. и др. Усовершенствование и апробация критериев диагностики активности процесса при ревматоидном артрите. *Вопр ревматизма* 1975;3:18–21.
7. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Рук-во для врачей. М.: Медицина 1989;592 с.
8. Ревматические болезни: Рук-во для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997;520 с.
9. Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1981;24:1308–15.
10. 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* 1994;41:86–9.
11. Van der Heijde D.M., van't Hof M.A., van Riel P.L. 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;49:916–20.
12. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
13. Fransen J., Welsing P., Keijzer R., Riel P. Disease Activity Scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;62:151.
14. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthr Rheum* 1996;39:34–40.
15. Radovits B.J., Fransen J., van Riel P.L., Laan R.F. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1127–31.
16. Van der Heijde D.M., Jacobs J.W. The original «DAS» and the «DAS28» are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthr Rheum* 1998;41:942–5.
17. Jurado R.L. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis* 2001;33:548–9.
18. Landewe R., van der Heijde D., van der Linden S. et al. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006;65:637–41.
19. Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P. et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthr Rheum* 2005;52:2625–36.
20. Aletaha D., Nell V.P., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:796–806.
21. Güllü A., Aletaha D., Saxne T. et al. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:41.
22. Bakker M.F., Jacobs J.W., Verstappen S.M., Bijlsma J.W. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 3):iii56–60.
23. Mäkinen H., Kautiainen H., Hannonen P. et al. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1410–13.

24. Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):100–8.
25. Hensor E.M., Emery P., Bingham S.J. et al. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1521–9.
26. Wells G., Becker J.C., Teng J. et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954–60.
27. Inoue E., Yamanaka H., Hara M. et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28 – erythrocyte sedimentation rate and DAS28 – C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007;66:407–9.
28. Emery P., Gabay C., Kraan M., Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:793–806.
29. Landewe R. Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(Suppl 80):8–15.
30. Plant M.J., Williams A.L., O'Sullivan M.M. et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1473–7.
31. Emery P., Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995;54:944–7.
32. Van Tuyl L.H., Vlad S.C., Felson D.T. et al. Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference. *Arthr Rheum* 2009;61:704–10.
33. Smolen J.S., Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 43):7–13.
34. 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.
35. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
36. Khanna D., Oh M., Furst D.E. et al. Western Consortium of Practicing Rheumatologists. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthr Rheum* 2007;57:440–7.
37. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
38. Van Tuyl L.H., Felson D.T., Wells G. et al. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:108–17.
39. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
40. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404–13.
41. Shahouri S.H., Michaud K., Mikuls T.R. et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthr Rheum* 2011;63:3204–15.