

Применение многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом в рамках стратегии «Лечение до достижения цели»

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Колтакова А.Д.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Юрьевна Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:
Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 06.06.18

Современная стратегия ведения пациентов с псориатическим артритом (ПсА) «Лечение до достижения цели» — «Treat-to-target» (T2T) — основана на строгом контроле за динамикой статуса больного и своевременной коррекции терапии в зависимости от наличия либо отсутствия ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) в течение 6 мес после начала лечения. Многомерный опросник RAPID3, основанный на мнении самого пациента о состоянии своего здоровья, продемонстрировал высокую эффективность в оценке ремиссии у больных ревматоидным артритом (РА). Возможность применения опросника RAPID3 у больных ранним ПсА (рПсА) в рамках стратегии T2T еще не изучалась.

Цель исследования — изучить возможность применения многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и МАБ у больных рПсА в рамках стратегии T2T — «Лечение до достижения цели».

Материал и методы. В исследование был включен 61 больной (29 мужчин и 32 женщины) рПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Средний возраст больных составил $37 \pm 10,6$ года, длительность ПсА — $11,3 \pm 10,2$ мес, псориаза (Пс) — $75,4 \pm 80,9$ мес. Больные наблюдались в течение 12 мес в рамках открытого исследования РЕМАРКА, проводимого по принципам T2T. На старте всем больным назначали метотрексат (МТ; методджект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг в неделю. При отсутствии низкой активности болезни (НАБ), ремиссии по DAS28/DAS или МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг в неделю и адалимумабом или устекинумабом в стандартных дозах. Всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование до начала терапии и каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), количество энтезисов по индексу LEI. Оценивали выраженность боли в суставах (ОБ) и активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren) стандартными методами, рассчитывали DAS и DAS28. Оценивали функциональный индекс HAQ и RAPID3. Определяли количество больных, достигших НАБ, ремиссии по DAS/DAS28 и МАБ.

Результаты и обсуждение. К 1 году терапии 36 из 61 (59%) и 25 из 61 (41%) пациентов находились на терапии МТ или МТ в комбинации с адалимумабом или устекинумабом соответственно. Через 1 год лечения во всей группе наблюдалось значимое улучшение всех параметров активности ПсА по сравнению с исходными значениями: DAS — $3,93 [3,20; 4,58]$ / $1,36 [0,82; 2,25]$, ЧПС — $7 [5; 11]$ / $1 [0; 3]$, ЧБС — $8 [6; 1]$ / $1 [0; 3]$, ОЗВ — $56 [48; 69]$ / $10 [5; 20]$ и ОБ — $54 [48; 68]$ / $11 [1; 20]$, ОЗП — $55 [49; 68]$ / $14 [7; 24]$, HAQ — $0,75 [0,50; 1]$ / $0 [0; 0,63]$ соответственно. Выявлена значимая корреляция RAPID3 с параметрами активности ПсА и СРБ. МАБ наблюдалась у 43 из 61 пациента (70,5%). Среди пациентов, достигших МАБ, значения RAPID3 соответствовали ремиссии, но были значимо выше у пациентов, не достигших МАБ: $2,5 [1,3; 5,3]$ и $8,1 [6,0; 15,1]$ соответственно. RAPID3 продемонстрировал высокую чувствительность для оценки достижения ремиссии, НАБ и МАБ у больных с рПсА.

Заключение. Опросник RAPID3, основанный на личном мнении пациента о своем заболевании, является простым и надежным инструментом для оценки активности пациентов с рПсА и для мониторинга эффективности терапии в рамках стратегии T2T и может быть полезен для применения в реальной практике.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; ремиссия; минимальная активность болезни; многомерный опросник RAPID3.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Колтакова АД. Применение многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):739–745.

USE OF A MULTIDIMENSIONAL RAPID3 QUESTIONNAIRE TO ASSESS THE ACHIEVEMENT OF REMISSION AND MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS TREATED ACCORDING TO TREAT-TO-TARGET STRATEGY Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Koltakova A.D.

The current Treat-to-target (T2T) strategy in the management of patients with psoriatic arthritis (PsA) is based on strict control over the dynamics of a patient's status and timely correction of therapy according to the presence or absence of remission or minimal disease activity (MDA) within 6 months after treatment initiation. The multidimensional RAPID3 questionnaire based on the patient's own opinion of his/her health status, has demonstrated its high effectiveness in assessing remission in patients with rheumatoid arthritis (RA). The possibilities of using the RAPID3 questionnaire in patients with early PsA (ePsA) with T2T strategy have not yet been studied.

Objective: to investigate whether the multi-dimensional RAPID3 questionnaire may be used to assess the achievement of remission and MDA in ePsA patients with a T2T (Treat-to-target) strategy.

Subjects and methods. The investigation enrolled 61 patients (29 men and 32 women) with ePsA meeting the 2006 CASPAR criteria; the mean age of the patients was 37 ± 10.6 years; the duration of PsA and psoriasis was 11.3 ± 10.2 and 75.4 ± 80.9 months, respectively. The patients were followed up for 12 months during the open-label REMARCA study performed by the T2T principles. At baseline, all the patients were given methotrexate (MTX; Methoject) subcutaneously at a dose of 10 mg/week, with escalation by 5 mg every 2 weeks up to 20–25 mg/week. If there was no low disease activity (LDA), DAS28/DAS remission, or MDA after 3 months, the patients received combined therapy with MTX 20–25 mg/week and adalimumab (ADA) or ustekinumab (UST) at standard doses. All the patients underwent standard rheumatologic examination before therapy and every 3 months. The investigators calculated tender joint count (TJC) among 78 joints; swollen joint count (SJC) among 76 joints, the Ritchie articular index, and the number of entheses by the Leeds Enthesitis index (LEI). Joint pain measurement, patient (PGA) and physician (PhGA) global assessment on visual analog scale (VAS) was performed, the serum level of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were evaluated. DAS and DAS28, HAQ and RAPID3 functional index were estimated. The number of patients achieving LDA, DAS/DAS28 remission, and MDA were determined.

Results and discussion. At 1 year of therapy, 36 (59%) out of the 61 patients and 25 (41%) out of the 61 patients were treated with MTX and this drug in combination with ADA or UST, respectively. After 1 year of treatment, the whole group displayed a significant improvement of all PsA activity parameters as compared with baseline values: DAS, $3.93 [3.20; 4.58] / 1.36 [0.82; 2.25]$, SJC, $7 [5; 11] / 1 [0; 3]$, TJC, $8 [6; 1] / 1 [0; 3]$, PhGA, $56 [48; 69] / 10 [5; 20]$ and VAS pain, $54 [48; 68] / 11 [1; 20]$, PGA, $55 [49; 68] / 14 [7; 24]$, HAQ, $0.75 [0.50; 1] / 0 [0; 0.63]$, respectively. There was a significant correlation of RAPID3 with PsA activity and CRP. MDA was seen in 43 (70.5%) out of the 61 patients. Among the patients who had achieved MDA, the RAPID3 values corresponded to remission, but were significantly higher in the patients who had not attained MDA: $2.5 [1.3; 5.3]$ and $8.1 [6.0; 15.1]$, respectively. RAPID3 demonstrated high sensitivity in assessing the achievement of remission, LDA, and MDA in patients with ePsA.

Conclusion. RAPID3 based on a patient's personal opinion of his/her disease is a simple and reliable tool to assess the disease activity in patients with ePsA and to monitor the efficiency of therapy with a T2T strategy and may be really useful in practice.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; Treat-to-target strategy; remission; minimal disease activity; multidimensional RAPID3 questionnaire.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Koltakova AD. Use of a multidimensional RAPID3 questionnaire to assess the achievement of remission and minimal disease activity in patients with early psoriatic arthritis treated according to Treat-to-target strategy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):739–745 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-739-745

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание, для которого характерно многообразие клинических проявлений: поражение кожи, ногтей, периферических суставов, позвоночника и энтезисов. Хроническое воспаление суставов и кожи влияет на функциональное и психологическое состояние пациента, ухудшая качество его жизни, и может явиться причиной потери трудоспособности при ПсА [1].

В основе современной стратегии ведения пациентов с ПсА — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target — T2T) — лежит строгий контроль за динамикой статуса больного и своевременная коррекция терапии в зависимости от наличия или отсутствия ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) в течение 6 мес после начала лечения [2, 3].

Данная стратегия доказала свое преимущество по сравнению со стандартным ведением больных, однако существуют объективные трудности с ее быстрым внедрением в клиническую практику из-за необходимости применения комплексных методов оценки активности ПсА и ответа на терапию.

В связи с этим идет постоянный поиск новых инструментов, пригодных для оценки активности заболевания и мониторинга терапии в клинической практике, особенно в условиях дефицита времени, отведенного на консультацию пациента. Большой интерес может представлять не только разработка новых индексов активности ПсА с максимальным охватом всех проявлений заболевания, но и применение различных опросников самостоятельной оценки статуса больным.

Действительно, обратная связь пациента с врачом приобретает в последнее время все большее значение для оценки как активности болезни, так и результатов терапии. В 2007 г. появились первые сообщения о применении многомерного опросника оценки здоровья RAPID3, позволяющего оценить функциональное состояние, активность заболевания и ответ на терапию без использования лабораторных тестов у больных ревматоидным артритом (РА) [4, 5]. В основе данного метода лежит мнение самого пациента о состоянии своего здоровья в связи с за-

болеванием, функциональных возможностях в повседневной жизни и психологических проблемах, т. е. та информация, которую невозможно получить из анализов крови или данных инструментального обследования. В 2011 г. в Российской Федерации была проведена валидация русскоязычной версии RAPID3, которая показала, что он является надежным, чувствительным и валидным инструментом оценки активности заболевания, отражающим функциональное состояние и качество жизни больных РА, и обладает хорошими психометрическими свойствами [6]. В дальнейшем появились сообщения о возможности применения данного опросника при различных ревматических заболеваниях с учетом особенностей клинических проявлений, в частности при аксиальных (акс) спондилоартритах (СПА), остеоартрите, подагре, системной красной волчанке [7, 8], а также при ПсА в рамках рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) TISCORA [9, 10].

В свете вышеизложенного нам представлялось целесообразным изучение возможностей использования RAPID3 в качестве критерия оценки активности ПсА и эффективности терапии в ходе реализации стратегии T2T у данной категории пациентов.

Цель исследования — изучить возможность применения многомерного опросника RAPID3 для оценки достижения ремиссии и МАБ у больных ранним периферическим ПсА в рамках стратегии T2T — «Лечение до достижения цели».

Материал и методы

В исследование были включены 61 больной (29 мужчин и 32 женщины) ранним ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006) [11]. Средний возраст больных составил $37 \pm 10,6$ года, длительность ПсА — $11,3 \pm 10,2$ мес, псориаза (Пс) — $75,4 \pm 80,9$ мес. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), им не проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК).

Больные наблюдались в течение 12 мес в рамках исследования РЕМАРКА (Российское Исследование Мето-

трексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритях), проводимого по принципам T2T [12]. Они обследовались перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), а также состояние энтезисов с помощью индекса LEI. Оценивали выраженность боли в суставах и активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren).

Активность ПсА определялась по индексам DAS и DAS28, которые вычислялись по следующим формулам:

$$\text{DAS} = 0,54 \cdot \sqrt{\text{ИР}} + 0,065 \cdot (\text{ЧПС}) + 0,330 \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \cdot (\text{ОЗП}), \quad (1)$$

пороговые значения: $\text{DAS} > 3,7$ — высокая; $2,4 \leq \text{DAS} \leq 3,7$ — умеренная; $1,6 \leq \text{DAS} < 2,4$ — низкая активность; $\text{DAS} < 1,6$ — ремиссия;

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot (\sqrt{\text{ЧБС28}}) + 0,28 \cdot (\sqrt{\text{ЧПС28}}) + 0,70 \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \cdot (\text{ОЗП}), \quad (2)$$

пороговые значения: $\text{DAS28} > 5,1$ — высокая; $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ — умеренная; $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ — низкая активность; $\text{DAS28} < 2,6$ — ремиссия.

Критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [13].

В рамках нашего исследования был использован многомерный опросник оценки здоровья RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), который включает индекс физического функционирования — модифицированный индекс HAQ [14], оценку боли и ОЗП по ВАШ. RAPID3 состоит из трех частей: самооценки пациентом функционального состояния на основе модифицированного индекса HAQ (из которого выбрано по одному вопросу каждого домена без учета использования приспособлений и помощи других лиц при выполнении действий в повседневной жизни), двух визуальных «кружковых» аналоговых шкал оценки боли и общего состояния здоровья, представленных в баллах от 0 до 10 (см. приложение).

Функциональное состояние пациента представляет сумму баллов по вопросам а–к, которая соответствует определенному перекодированному табличному значению от 0 до 10. Индекс RAPID3 соответствует сумме значений шкал функционального состояния, боли и общего состояния здоровья, оцененного пациентом.

Каждый из трех разделов оценивается по 10-балльной шкале, максимальная общая сумма составляет 30 баллов [4]. Высокой активности соответствует значение индекса > 12 , средней — от 6,1 до 12, низкой — от 3,1 до 6 баллов, сумма баллов ≤ 3 соответствует ремиссии.

Тяжесть и площадь поражения кожи определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%). Считали, что PASI < 5 и/или BSA < 5 соответствует низкой активности Пс, $5 \leq \text{PASI} \leq 10$ и/или $5 \leq \text{BSA} \leq 10$ — умеренной, PASI > 10 и/или BSA > 10 — высокой.

Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ; методжект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до

20–25 мг в неделю. Оценивали число больных, достигших низкой активности болезни (НАБ) и ремиссии по DAS и DAS28, а также МАБ.

При отсутствии НАБ, ремиссии по DAS28 и DAS или МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг в неделю и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) адалимумабом по 40 мг 1 раз в 2 нед или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 12 мес. При необходимости допускалось однократное внутрисуставное введение ГК (бетаметазон).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение количественных данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критерия Манна–Уитни.

Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2 . Для поиска взаимосвязей между RAPID3 и показателями активности ПсА проводили корреляционный анализ, вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На заключительном этапе работы была выполнена оценка пороговых значений показателя RAPID3, полученных на исследуемой выборке 120 больных ПсА в сопоставлении с данными литературы. Было рассчитано пороговое значение RAPID3 (3,0 балла) и определены его чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата в отношении выявления таких характеристик, как достижение ремиссии у больных ПсА и достижение МАБ.

Результаты

До начала лечения у всех пациентов с ранним ПсА отмечался полиартрит умеренной или высокой активности, медианы соответствующих показателей составили: ЧБС78 — 8,0 [6,0; 12,0], ЧПС76 — 7,0 [5,0; 11,0], ЧБС28 — 3,0 [1,0; 5,0], ЧПС28 — 3,0 [1,0; 5,0], ОЗВ — 56 [48; 69] мм, боль — 54 [48; 68] мм, ОЗП — 55 [49–68] мм, HAQ — 0,75 [0,50; 1], DAS — 3,93 [3,20; 4,58], DAS28 — 4,31 [3,68; 4,83], СРБ — 16,6 [8,6; 34,6] мг/л, СОЭ — 20,0 [10,0; 34,0] мм/ч. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями и ограниченным псориатическим поражением кожи умеренной активности — медианы HAQ, BSA и PASI составили 0,75 [0,50; 1,0]; 1,5 [0,5; 4,8] и 0 [0; 6,0] соответственно.

Через 1 год после начала терапии наблюдалось значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности ПсА и функционального состояния больных (табл. 1). Активность заболевания по DAS и DAS28 достоверно снизилась, медианы этих индексов составили 1,36 [0,82; 2,25] и 2,29 [1,53; 3,32] соответственно, медиана HAQ снизилась до 0 [0; 0,63].

До начала лечения медиана RAPID3 составила 12,7 [9,2; 16,8], а спустя 12 мес отмечено значимое, почти 4-кратное, ее снижение до 4,3 [2,0; 7,8] ($p < 0,001$; рис. 1).

Сравнение значений показателя RAPID3 показало, что у 18 пациентов, не достигших НАБ по DAS28, его медиана составляла по окончании лечения 7,8 [5,8; 15,1], в то время как в группе из 41 больного ПсА с НАБ — 2,5 [1,3; 5,5] ($p<0,001$; табл. 2). У 47 больных с НАБ и у 12 пациен-

Таблица 1 Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Исходно	Через 1 год
ЧБС28	3,0 [1,0; 5,0]	0 [0; 1,0]*
ЧБС78	8,0 [6,0; 12,0]	1,0 [0; 3,0]*
ЧПС28	3,0 [1,0; 5,0]	0 [0; 1,0]*
ЧПС76	7,0 [5,0; 11,0]	1,0 [0; 3,0]*
ИР (боль)	14,0 [8,0; 22,0]	1,0 [0; 4,0] *
ИР (припухлость)	13,0 [9,0; 22,0]	1,0 [0; 4,0]*
ОЗП, мм	55,0 [49,0; 68,0]	14,0 [7,0; 24,0]*
Боль, мм	54,0 [48,0; 68,0]	11,0 [1,0; 20,0]*
ОЗВ, мм	56,0 [48,0; 69,0]	10,0 [5,0; 20,0]*
СОЭ (по Westergren), мм/ч	20,0 [10,0; 34,0]	10,0 [6,0; 20,0]**
СРБ, мг/л	16,6 [8,6; 34,6]	2,1 [0,9; 6,7]*
DAS28	4,31 [3,68; 4,83]	2,29 [1,53; 3,32]*
DAS	3,93 [3,20; 4,58]	1,36 [0,82; 2,25]*
HAQ	0,75 [0,50; 1,00]	0 [0; 0,63]*
PASI	0 [0; 6,0]	0 [0]
BSA	1,5 [0,5; 4,8]	0,2 [0; 0,63]*
Число воспаленных энтезисов (клинически)	0 [0; 2,0]	0 [0]
Число пальцев с дактилитом	1,0 [0; 2,0]	0 [0]*

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * — $p<0,001$; ** — $p<0,01$.

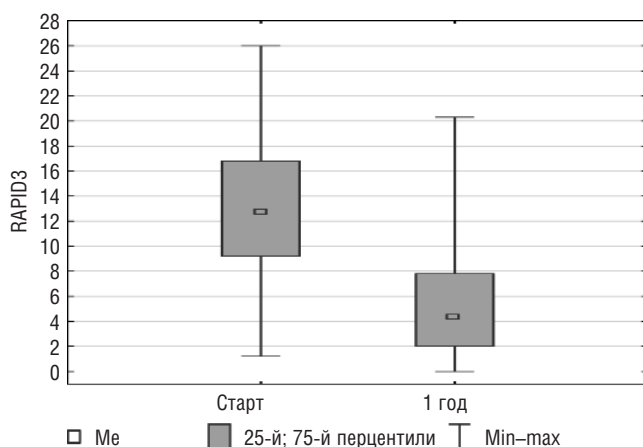


Рис. 1. Динамика RAPID3 у больных ПсА на фоне лечения

Таблица 2 Значения RAPID3 у больных ПсА в зависимости от достижения низкой активности по DAS и DAS28

Индексы активности болезни	RAPID3 у пациентов, не достигших НАБ	RAPID3 у пациентов, достигших НАБ
DAS28	7,8 [5,8; 15,1] (n=18)	2,5 [1,3; 5,5]* (n=41)
DAS	10,4 [7,8; 16,2] (n=12)	3,7 [1,3; 5,7]* (n=47)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p<0,001$.

тов с более высокой активностью по DAS медиана RAPID3 составила соответственно 3,7 [1,3; 5,7] и 10,4 [7,8; 16,2]. Сходные значимые различия были получены при сравнении RAPID3 у пациентов, достигших и не достигших ремиссии (табл. 3).

У пациентов, достигших МАБ, значения индекса RAPID3 были значимо меньше, чем у больных, не достигших МАБ: медиана 2,5 [1,3; 5,3] и 8,1 [6,0; 15,1] соответственно ($p<0,001$; рис. 2).

Результаты корреляционного анализа (ROC-анализа) позволили установить у больных ПсА наличие ряда сильных значимых взаимосвязей показателей, характеризующих активность заболевания, в частности, МАБ с RAPID3 [МАБ-AUC (95% ДИ) 0,888 (0,808–0,969); * $p<0,001$] (рис. 3 и табл. 4).

Характеристики эффективности порогового значения RAPID3 (≤ 3 баллов) для определения состояния ремиссии представлены в табл. 5. Как видно, использование этого показателя характеризуется высокой специфичностью (98,7%) и прогностической ценностью положительного результата (95,8%). Уровень точности, а также прогностической ценности отрицательного результата менее высок и составил соответственно 83,3 и 80,2%. Относительно низкой является чувствительность показателя RAPID3 при определении ремиссии у больных ПсА — 54,8%.

Анализ определения низкой активности ПсА (3,1–6 баллов) показал значительно более высокую чувствительность RAPID3 — 81,0% (табл. 6). При этом отмечался достаточно высокий уровень специфичности (87,2%) и прогностической ценности отрицательного результата (89,5%). Уровни точности и прогностической ценности положительного результата составили соответственно 85,0 и 77,3%.

Таблица 3 Значения RAPID3 у больных ПсА в зависимости от достижения ремиссии по DAS и DAS28

Индексы активности болезни	RAPID3 у пациентов, не достигших ремиссии	RAPID3 у пациентов, достигших ремиссии
DAS28	6,2 [4,7; 12,0] (n=24)	2,5 [1,0; 5,7]* (n=35)
DAS	7,5 [5,7; 11,5] (n=25)	2,3 [1,0; 4,0]* (n=34)

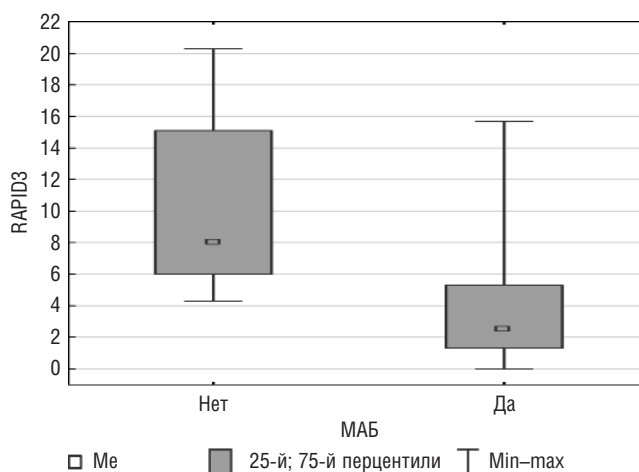


Рис. 2. Значения RAPID3 в зависимости от достижения МАБ

Обсуждение

В рекомендациях GRAPPA и EULAR 2015 г., а также в обновленных рекомендациях по лечению СпА, включая ПсА, до достижения цели в редакции 2017 г. [15, 16] одним из основополагающих стал принцип партнерства врача и пациента. Этот подход реализуется по нескольким направлениям: от совместного выбора терапии с учетом предпочтений больного до разработки клинических рекомендаций и единых методов оценки активности ПсА и ответа на терапию с привлечением представителей общественных организаций пациентов.

В настоящее время эксперты сходятся в том, что в РКИ наравне с индексами активности заболевания необходимо учитывать субъективную оценку пациентом своего состояния и функциональных возможностей, что обеспечит более полный контроль за результатами лечения. Недавно на основе совместного международного консенсуса исследователей и пациентов были выделены 5 групп наиболее значимых параметров оценки ПсА, которые необхо-

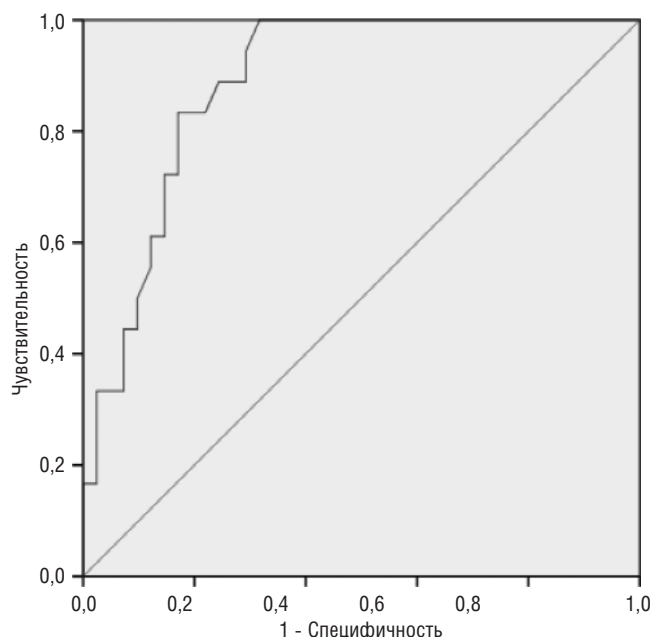


Рис. 3. ROC-анализ эффективности RAPID3 при оценке вероятности достижения МАБ

Таблица 4 Коэффициенты корреляции Спирмена RAPID3 с показателями активности ПсА

Показатель активности заболевания	R
DAS28	0,706
DAS	0,739
ЧБС28	0,501
ЧБС78	0,680
ЧПС28	0,509
ЧПС76	0,635
ОЗП	0,816
Боль	0,833
ОЗВ	0,809
СРБ	0,690

Примечание. В таблице представлены только значимые коэффициенты корреляции, для всех R: $p < 0,001$.

димо учитывать в рамках РКИ [17]. К ним отнесли не только активность костно-мышечных проявлений, Пс, степень структурных повреждений суставов, но и оценку выраженности боли и активности заболевания пациентом по ВАШ, физического и психологического состояния больного. В настоящее время данные параметры сгруппированы в категорию субъективных факторов, которые оценивают пациенты (PROs — Patient Reported Outcomes) [18]. К ним относят и опросник RAPID3. Несмотря на то что RAPID3 активно используется для оценки активности ПА, подобных исследований при СпА и ПсА пока немного.

Так, I. Castrejon и соавт. [8] оценили наличие взаимосвязи RAPID3, модифицированного с учетом особенностей клинических проявлений аксСпА, с традиционными индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS у 461 пациента, соответствующего критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) для аксСпА, в течение 6 мес наблюдения (когорта DESIR). Были выявлены как высокие корреляции между RAPID3, BASDAI ($r=0,84$; $p<0,005$) и ASDAS-СРБ ($r=0,74$, $p<0,005$), так и значимая динамика трех указанных параметров на фоне лечения. Это позволило авторам сделать вывод о целесообразности применения RAPID3 в клинической практике для оценки активности и мониторинга эффективности терапии у больных аксСпА.

К настоящему времени появились данные по применению RAPID3 в рамках РКИ TICOPA (Tight Control in Psoriatic Arthritis) и наблюдательного исследования реальной практики LOPAS II (Long-term outcomes in Psoriatic Arthritis) [9, 10]. Выполнен анализ соответствия между наличием ремиссии по RAPID3 (≤ 3 из 30 баллов) и по модифицированному RAPID3Ps (добавлен дополнительно 4-й вопрос, посвященный оценке активности псориаза по ВАШ) с достижением МАБ. Показана хорошая согласованность между RAPID3 ≤ 3 и наличием МАБ в большинстве случаев. Только у небольшого числа больных (в 2,2–3,8% случаев от всей группы) такого совпадения не было из-за более высокой оценки проявлений ПсА врачом

Таблица 5 Диагностическая значимость опросника RAPID3 при определении ремиссии у больных ПсА

Показатель	Значение, %
Специфичность	98,7
Чувствительность	54,8
Точность	83,3
Прогностическая ценность положительного результата	95,8
Прогностическая ценность отрицательного результата	80,2

Таблица 6 Диагностическая значимость опросника RAPID3 при определении низкой активности заболевания у больных ПсА

Показатель	Значение, %
Специфичность	87,2
Чувствительность	81,0
Точность	85,0
Прогностическая ценность положительного результата	77,3
Прогностическая ценность отрицательного результата	89,5

по сравнению с пациентами. Позже при анализе результатов РКИ TICOPA и LOPAS II было продемонстрировано, что комбинированные индексы активности ПсА PASDAS и DAPSA также очень хорошо коррелируют с RAPID3 ($r=0,79$ и $r=0,59$; $p<0,01$ соответственно). Кроме того, в TICOPA показано, что динамика RAPID3 совпадает с изменением индексов активности ПсА, а наличие ремиссии по RAPID3 — с достижением МАБ и очень низкой активности заболевания [19] (наличие 7 из 7 критериев МАБ) к 48-й неделе терапии. В отличие от когорты TICOPA, в наблюдательном исследовании LOPAS II сроки наблюдения составили 3 мес, больные получали синтетические БПВП или ингибиторы фактора некроза опухоли α . Кроме DAPSA, RAPID3 очень хорошо коррелировал с оценкой пациентом боли в суставах по ВАШ (0,83), в меньшей степени — с ЧБС (0,39) и уровнем СРБ (0,17), но значимо изменялся на фоне лечения. Авторы сделали вывод, что для оценки активности ПсА и эффективности лечения целесообразно использовать как опросники, так и объективные параметры клинического, лабораторного и инструментального исследования.

Эти данные в целом совпадают с результатами нашей работы, хотя необходимо отметить, что описанные выше комбинированные индексы активности ПсА в рамках исследования РЕМАРКА мы не анализировали. В то же время продемонстрировано, что RAPID3 является простым, надежным и чувствительным инструментом как для оценки активности ПсА, так и для мониторинга терапии. По нашим данным, RAPID3 значимо коррелирует с клиническими параметрами активности ПсА (ЧБС/ЧПС/ОЗП), индексами DAS и DAS28, а также с СРБ; кроме того, он помогает выделить группу пациентов, которые достигают МАБ в рамках стратегии T2T. Сопоставление полученных нами результатов с данными ли-

тературы позволило оценить чувствительность и специфичность порогового значения RAPID3 (≤ 3 баллов) для определения статуса ремиссии и МАБ при ПсА.

Заключение

Представленные результаты показывают, что оценка активности и эффективности лечения ПсА с помощью индекса RAPID3 может быть рекомендована для более широкого применения в реальной клинической практике, но требует дальнейшего изучения на более крупных когортах больных.

Безусловно, для получения более полной информации необходимы дальнейшие исследования, динамическое наблюдение за больными ПсА с последующей оценкой данных клинического осмотра, СОЭ, СРБ, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и рентгенографии суставов, а также их сопоставление с RAPID3.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г. (Мадрид).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3:91–102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z
2. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):640–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
4. Pincus T, Amara I, Segurado O, Koch G. An index based on only patient reported outcome (PRO) measures, routine assessment of patient index data (RAPID3), distinguishes adalimumab from control at levels similar to disease activity score (DAS28) and clinical disease activity index (CDAI). *Ann Rheum Dis*. 2007;184:66.
5. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. RAPID3 — An Index of Physical Function, Pain, and Global Status as «Vital Signs» to Improve Care for People with Chronic Rheumatic Diseases. *Bull NYU Hospital Joint Dis*. 2009;67(2):211–25.
6. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36–40 [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):36–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-36-40
7. Castrejon I, Bergman MJ, Pincus T. MDHAQ/RAPID3 to recognize improvement over 2 months in usual care of patients with osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, spondyloarthropathy, and gout, as well as rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):169–74. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182936b98
8. Castrejon I, Pincus T, Wendling D, et al. Responsiveness of a simple RAPID-3-like index compared to disease-specific BASDAI and ASDAS indices in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000235. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000235
9. Coates LC, Tillett W, Pincus T, et al. RAPID3 near remission shows good agreement with minimal disease activity criteria in psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
10. Coates LC, Tillett W, Shaddick G, et al. Value of RAPID3 in patients with PsA: results from the TICOPA and LOPAS II databases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov 7. doi: 10.1002/acr.23460. Epub ahead of print.
11. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73. doi: 10.1002/art.21972
12. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем ПсА (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376–80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376–80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
13. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48–53. doi: 10.1136/ard.2008.102053

14. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
15. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug 1;56(8):1251-3. doi: 10.1093/rheumatology/kew390
16. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
17. Orbai AM, de Wit M, Mease P, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
18. Orbai AM, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:265-83. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.002
19. Coates LC, Helliwell PS. Defining low disease activity states in psoriatic arthritis using novel composite disease instruments. *J Rheumatol.* 2016;43(2):371-5. doi: 10.3899/jrheum.150826

Приложение

RAPID3

МНОГОМЕРНЫЙ ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ (R798-NP2) (РУССКАЯ ВЕРСИЯ)

Этот опросник позволяет собрать информацию, которую нельзя получить из анализов крови, результатов рентгеновского исследования или какого-либо другого источника кроме Вас. Пожалуйста, попытайтесь ответить на каждый вопрос, даже если Вам кажется, что в настоящее время он к Вам не относится. Здесь нет правильных или неправильных ответов. Пожалуйста, отвечайте именно так, как Вы думаете или чувствуете. Благодарим Вас за сотрудничество.

1. Пожалуйста, отметьте (✓) ОДИН наиболее точный ответ, соответствующий вашим возможностям в течение последней недели

В течение последней недели Вы были способны:	Без всякого труда	С некоторым трудом	С большим трудом	Не в состоянии это делать
а. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков, застегивание пуговиц?	0	1	2	3
б. Лечь в кровать и встать с кровати?	0	1	2	3
в. Поднести ко рту полную чашку или стакан?	0	1	2	3
г. Ходить по ровной местности вне дома?	0	1	2	3
д. Полностью вымыться и вытереться?	0	1	2	3
е. Нагнуться, чтобы поднять одежду с пола?	0	1	2	3
ж. Открыть и закрыть водопроводный кран?	0	1	2	3
з. Войти в автомобиль, автобус, поезд или самолет и выйти из автомобиля автобуса, поезда или самолета?	0	1	2	3
и. Пройти две мили или три километра, если Вы этого пожелаете?	0	1	2	3
к. Участвовать в развлекательных и спортивных мероприятиях, которые Вам нравятся, если Вы этого пожелаете?	0	1	2	3
л. Хорошо спать по ночам?	0	1.1	2.2	3.3
м. Справляться с тревогой или нервозностью?	0	1.1	2.2	3.3
н. Справляться с депрессией или грустью?	0	1.1	2.2	3.3

Заполняется врачом

1. ФН а-к (0-10)

1=0,3	16=5,3
2=0,7	17=5,7
3=1,0	18=6,0
4=1,3	19=6,3
5=1,7	20=6,7
6=2,0	21=7,0
7=2,3	22=7,3
8=2,7	23=7,7
9=3,0	24=8,0
10=3,3	25=8,3
11=3,7	26=8,7
12=4,0	27=9,0
13=4,3	28=9,3
14=4,7	29=9,7
15=5,0	30=10

2. PN (0-10)

3. PTGL (0-10)

RAPID 3(0-30)

активность
высокая > 12,0
средняя 6,1-12,0
низкая 3,1-6,0
ремиссия ≤ 3,0

2. Насколько сильную боль, связанную с вашим заболеванием, Вы испытывали за прошедшую неделю? Пожалуйста, укажите ниже, насколько сильна была боль:

Боли нет ☐ 0 ☐ 0,5 ☐ 1,0 ☐ 1,5 ☐ 2,0 ☐ 2,5 ☐ 3,0 ☐ 3,5 ☐ 4,0 ☐ 4,5 ☐ 5,0 ☐ 5,5 ☐ 6,0 ☐ 6,5 ☐ 7,0 ☐ 7,5 ☐ 8,0 ☐ 8,5 ☐ 9,0 ☐ 9,5 ☐ 10 Максимально возможная боль

3. Оцените, пожалуйста, свое состояние в настоящее время, с учетом основного заболевания и других нарушений здоровья:

Очень хорошо ☐ 0 ☐ 0,5 ☐ 1,0 ☐ 1,5 ☐ 2,0 ☐ 2,5 ☐ 3,0 ☐ 3,5 ☐ 4,0 ☐ 4,5 ☐ 5,0 ☐ 5,5 ☐ 6,0 ☐ 6,5 ☐ 7,0 ☐ 7,5 ☐ 8,0 ☐ 8,5 ☐ 9,0 ☐ 9,5 ☐ 10 Очень плохо