

Темпы рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты многолетнего наблюдения

П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, А.С. Авдеева, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Коваленко Полина Сергеевна, polina_dydykina@mail.ru
Contacts: Polina Kovalenko, polina_dydykina@mail.ru

Поступила 25.12.2026
Принята 11.03.2026

Введение. Рентгенологическое прогрессирование (РП) ревматоидного артрита (РА) — один из основных признаков заболевания и эффективности терапии. РП сопровождается увеличением количества эрозий, суженных суставных щелей, рентгенологической стадии (Rg-стадии).

Цель исследования — представить сравнительную характеристику больных ревматоидным артритом с быстрым и медленным темпом рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении.

Материалы и методы. В проспективное исследование с продолжительностью наблюдения 9,7±1,7 года включена 151 женщина в возрасте 53,9±9,2 года с РА. Всем больным проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. РП изучено с учетом изменения стадии РА по Steinbrocker, количества эрозий и степени сужения суставных щелей методом Sharp/van der Heijde (SVH).

Результаты. Увеличение счета эрозий по SVH выявлено у 66 (53%) человек, суженных щелей — у 81 (65%) человека. Уменьшилось количество больных с Rg1, Rg2, Rg3; увеличилось — с Rg4: с 29 (19%) до 54 (36%) человек ($p<0,05$). Медленное РП (Rg1—Rg2 на момент повторного обследования) отмечено у 63 (42%) человек, быстрое РП (исходно Rg1/Rg2, в динамике Rg3, или исходно Rg2/Rg3, в динамике Rg4) — у 32 (21%) человек. У 56 (37%) больных Rg-стадия не изменилась. Быстрое РП ассоциируется с меньшим возрастом при дебюте РА и при включении в исследование; большей длительностью РА; более высоким показателем матриксной металлопротеиназы 3 и уровнем интерлейкина 6 выше нормы в динамике; меньшей дозой метотрексата как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими средствами; более высокой средней суточной и кумулятивной дозой глюкокортикоидов.

Выводы. Многолетнее проспективное исследование продемонстрировало РП, несмотря на достижение ремиссии и снижение активности РА у большинства пациентов. Выделение фенотипов больных РА с быстрым и медленным РП позволит обеспечить персонализированный подход ведения пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, проспективное многолетнее наблюдение, рентгенологическая стадия ревматоидного артрита, рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита, счет эрозий и суженных щелей методом Sharp/van der Heijde

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Авдеева А.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

Темпы рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(2):192–201.

RATE OF RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS. RESULTS OF LONG-TERM OBSERVATION

Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Anastasia S. Avdeeva, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

Introduction. Radiographic progression (RP) of rheumatoid arthritis (RA) is one of the main signs of the disease and a key factor in assessing the effectiveness of therapy. RP is accompanied by an increase in the number of erosions, narrowed joint spaces, and radiographic stage (Rg stage).

The aim — to compare the characteristics of patients with rheumatoid arthritis with rapid and slow rates of radiographic progression during long-term follow-up.

Materials and methods. A prospective cohort study lasting 9.7±1.7 years included 151 women with RA aged 53.9±9.2 years. All patients underwent clinical, laboratory, and radiographic examinations. RP was analyzed taking into account changes in the Steinbrocker RA stage, the number of erosions, and the degree of joint space narrowing using the Sharp/van der Heijde (SVH) method.

Results. An increase in the erosion count according to SVH was detected in 66 (53%) patients, and narrowed clefts — in 81 (65%) patients. The number of patients with Rg1, Rg2, and Rg3 decreased; those with Rg4 increased from 29 (19%) to 54 (36%) people ($p<0.05$). Slow RP (Rg1—Rg2 in dynamics) was observed in 63 (42%) patients, and rapid RP (increase in Rg stage) — in 32 (21%) patients. In 56 (37%) patients, the Rg stage did not change. Rapid RP is associated with a younger age at RA onset and inclusion in the study, with a longer duration of RA, with a higher matrix metalloproteinase 3 index and interleukin 6 level above normal in dynamics, with a lower dose of methotrexate both in monotherapy and in combination with other agents; with a higher average daily and cumulative dose of glucocorticoids.

Conclusions. A long-term prospective study demonstrated RP despite achieving remission and decreasing activity in the majority of RA patients. The rate of RP depends on many factors, both RA-related and non-RA-related. Distinguishing phenotypes of RA patients with rapid and slow RP will enable a personalized approach to patient management.

Key words: rheumatoid arthritis, prospective long-term observation, radiographic stage of rheumatoid arthritis, radiographic progression of rheumatoid arthritis, counting erosions and narrowed spaces using the Sharp method

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Avdeeva AS, Glukhova SI, Nasonov EL. Rate of radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of long-term observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(2):192–201 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-192-201

Введение

Рентгенологическое прогрессирование (РП) ревматоидного артрита (РА) является одним из основных признаков заболевания. Формирование симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита вследствие нарушений в системе гуморального и клеточного иммунитета, присоединение системного поражения внутренних органов, снижение функциональных возможностей и качества жизни, связанного с необратимой деформацией суставов, являются проявлениями РА [1]. Предложенное О. Steinbrocker и соавт. более 70 лет назад описание рентгенологических признаков РА и последовательность этих изменений актуальны и в настоящее время. Околосуставной остеопороз (ОП) с последующим сужением суставной щели, а в дальнейшем появление эрозий, подвывихов суставов и, в завершении, костного анкилоза — это стадии патологического процесса, происходящего в костной ткани при РА [2, 3]. В 1989 г. J.T. Sharp и соавт. разработали, а D. van der Heijde модифицировала метод визуализации и счета степени суженных щелей, количества и глубины эрозий (SVH) [3–5].

По мнению целого ряда авторов, темпы рентгенологического прогрессирования зависят от активности РА, позитивности по ревматоидному фактору (РФ) или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), уровня С-реактивного белка (СРБ) и др. [1, 6–9]. Представлены данные о том, что матриксная металлопротеиназа 3 (ММП-3), секретируемая синовиальными фибробластами и хондроцитами в суставах, может ускорять деструкцию костной ткани и суставов при РА за счет деградации ряда белков [10, 11]. В отдельных исследованиях было показано, что такой маркер костного катаболизма, как С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ-I, cross-linked C-telopeptide of type I collagen), может являться предиктором рентгенологического прогрессирования при РА [12]. В ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что по мере увеличения длительности РА увеличивается показатель суммарного счета SVH [6], а активность РА является основным фактором, влияющим на скорость эрозирования, в то время как терапия, не сопровождающаяся снижением активности РА, не влияет на скорость эрозирования суставов [7]. В отечественном проспективном исследовании с анализом рентгенограмм 204 больных с ранним РА было установлено РП, несмотря на стабильный характер течения болезни. Авторы показали, что при включении в исследование эрозии в суставах были у 16,5% больных, а через 5 лет наблюдения — у 73% больных [8]. В зарубежном трехлетнем проспективном исследовании изучалось РП у 129 больных с ранним РА и высокой активностью заболевания. Авторы отметили увеличение счета SVH эрозий на 3 балла за 36 месяцев у 65 (50,4%) больных, а РП — в 81 (62,7%) случае. По мнению авторов, предикторами РП были более высокие уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ), наличие эрозий при включении в исследование, позитивность по АЦЦП и РФ, длительность симптомов РА >3 месяцев на исходном уровне и наличие общего эпитопа HLA-DRB1 [9].

Таким образом, темпы РП зависят от целого ряда факторов и рассматриваются как основной патологический процесс, оказывающий влияние на потерю функциональной способности пациентов с РА. Поиск способов оценки темпов РП и предупреждения эрозивно-деструктивных изменений в суставах является актуальной задачей ревматологии.

Цель исследования — представить сравнительную характеристику больных ревматоидным артритом с быстрым и медленным темпом рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении.

Материалы и методы

В многолетнее проспективное исследование включены женщины ($n=151$), проживающие в Москве или Московской области, в возрасте старше 18 лет с достоверным диагнозом РА, подписавшие информированное согласие. Пациентки обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой исходно в 2010–2014 гг. и повторно в 2020–2024 гг. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование не включались мужчины, беременные и кормящие грудью женщины и пациенты, отказавшиеся от наблюдения и обследования в динамике.

Были определены исходно и при повторном обследовании в среднем через $9,7 \pm 1,7$ года: активность РА по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением СОЭ); оценка состояния здоровья по HAQ (Health Assessment Questionnaire); показатели СРБ, РФ, АЦЦП, ИЛ-6, ММП-3, СТХ-I в сыворотке крови. СРБ и IgM РФ измеряли на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) иммунофлуориметрическим методом. Нормальный уровень СРБ составлял $\leq 5,0$ мг/л, верхняя граница нормы IgM РФ — 15,0 МЕ/мл. АЦЦП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов AxisShield (Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл) и Orgentec (Германия; верхняя граница нормы — 20,0 Ед/мл). Методом ИФА определяли: концентрацию ИЛ-6 (набор реагентов Raybiotech (США); верхняя граница нормы (значение 95-го перцентиля) при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 7,6 пг/мл); ММП-3 (набор реагентов Aesku (Германия); верхняя граница нормы при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 27,9 нг/мл); СТХ-I (набор реагентов IDS (Великобритания); верхняя граница нормы при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 0,309 нг/мл).

Рентгенологическая стадия (Rg-стадия) РА определялась методом Steinbrocker [2, 5]. Количественную оценку эрозий и суженных щелей в суставах кистей и дистальных отделов стоп определяли у 124 (82%) пациентов РА методом SVH [3–5].

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) с применением общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$; при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей — парный и непарный t -критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна — Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели счета эрозий, суженных щелей и общего счета Sharp/van der Heijde исходно и при повторном обследовании (n=124)

Показатели	Исходно	При повторном обследовании	p
Эрозии (баллы), Me [25%; 75%]	10,5 [1,0; 39,0]	16,0 [2,5; 57,5]	<0,0001
Суженные щели (баллы), Me [25%; 75%]	80,0 [52,5; 111,0]	98,0 [71,0; 123,5]	<0,0001
Общий счет (баллы), Me [25%; 75%]	90,5 [55,0; 146,0]	117,0 [77,5; 178,5]	<0,0001

Проведение настоящего исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, является фрагментом фундаментальной темы № РК 125020301268-4.

Результаты

При включении в исследование возраст женщин составил 53,9±9,2 года, продолжительность наблюдения – 9,7±1,7 года; диагноз РА установлен в возрасте 41,9±12,5 года. При повторном обследовании отмечено увеличение количества больных, позитивных по АЦЦП, с 63 (41%) до 103 (68%) человек (p<0,001); снижение активности РА по DAS28-COЭ с 4,6±1,2 до 3,6±1,1 балла (p<0,0001); увеличение количества больных с ремиссией с 3 (2,0%) до 17 (11,2%) человек (p=0,002) и с низкой активностью РА – с 16 (10,6%) до 40 (26,5%) человек (p<0,001); уменьшение количества больных с высокой активностью РА с 53 (35,1%) до 19 (12,6%) человек (p<0,001); увеличение количества больных с Rg4-стадией с 29 (19,2%) до 54 (35,8%) человек (p=0,02); увеличение количества больных, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), с 23 (15%) до 49 (32%) человек (p<0,001); уменьшение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах с 135 (89%) до 112 (74%) человек (p<0,001); снижение суточной дозы глюкокортикоидов (ГК) с 6,6±4,6 до 5,4±2,5 мг/сут. (p=0,002).

Таблица 2. Частота изменения счета эрозий и суженных щелей у пациентов с ревматоидным артритом при многолетнем наблюдении (n=124)

Динамика изменений (баллы), Δ %	Изменение счета эрозий, n (%)	Изменение суженных щелей, n (%)
0	58 (47%)	43 (35%)
0–25	19 (15%)	38 (31%)
26–50	13 (10%)	16 (13%)
51–75	5 (4%)	13 (10%)
76–100	6 (5%)	3 (2%)
>101	23 (19%)	11 (9%)

При оценке РП установлено увеличение показателя счета эрозий, суженных щелей, общего счета SVH. Результаты представлены в таблице 1.

Увеличение показателя счета эрозий от 0 до 100% и более (баллы) установлено у 66 (53%) больных, увеличение суженных щелей – у 81 (65%) больного. У 58 (47%) больных отсутствовало изменение показателя счета эрозий по SVH, а у 43 (35%) больных отсутствовало изменение показателя счета суженных щелей по SVH. Изменение показателя счета эрозий и суженных щелей представлено в таблице 2.

Увеличение счета числа эрозий и суженных щелей по SVH сопровождалось изменением Rg-стадии по Steinbrocker. На рисунке 1 представлена динамика

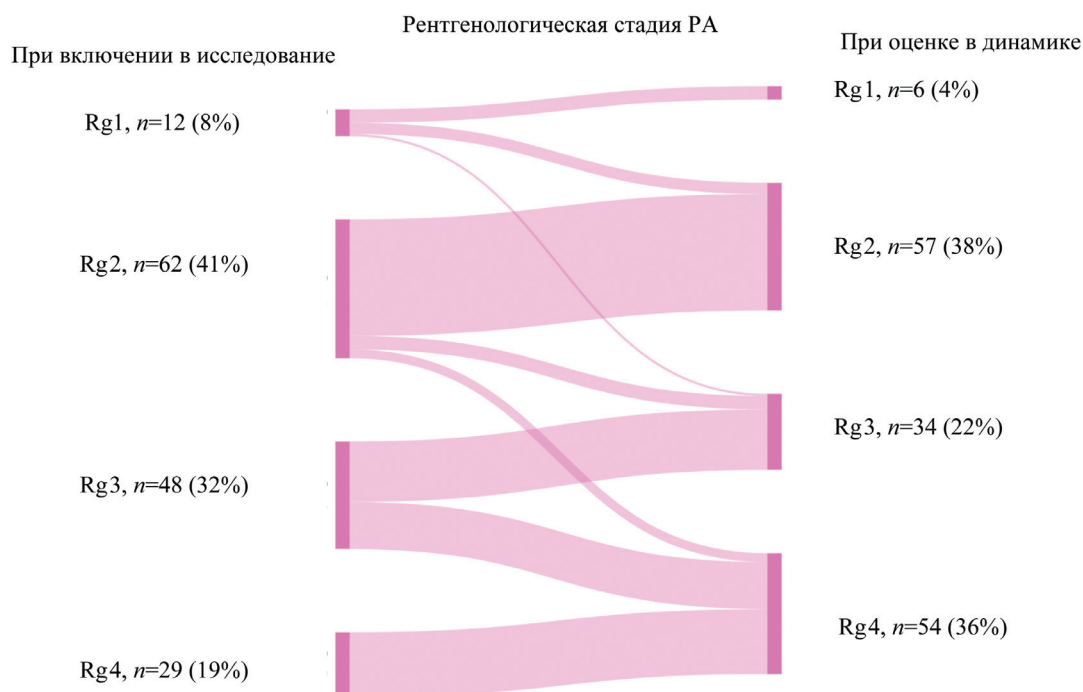


Рис. 1. Динамика изменения рентгенологической стадии ревматоидного артрита (РА) у больных, включенных в исследование: Rg1 – рентгенологическая стадия 1; Rg2 – рентгенологическая стадия 2; Rg3 – рентгенологическая стадия 3; Rg4 – рентгенологическая стадия 4

изменения Rg-стадии за период наблюдения. Слева указаны Rg-стадия РА и количество больных при включении в исследование, справа – изменение количества больных для каждой Rg-стадии РА при повторном обследовании. Как видно из рисунка, при включении в исследование у 12 (8%) человек была стадия Rg1, у 62 (41%) – Rg2, у 48 (32%) – Rg3, у 29 (19%) – Rg4. За период наблюдения произошло перераспределение больных из Rg1 в Rg2 или Rg3, из Rg2 в Rg3 или Rg4, из Rg3 в Rg4. В итоге уменьшилось количество больных с Rg1, Rg2 и Rg3 и возросло число больных с Rg4 – с 29 (19%) до 54 (36%) человек.

Мы распределили пациентов в две группы. В группу 1 (медленного РП) включили 63 (42%) пациента, у которых при повторном обследовании изменения на рентгенограммах соответствовали Rg1 или Rg2. Группу 2 (быстрого РП) составили 32 (21%) пациента, у которых исходно была Rg1 или Rg2, а при повторном обследовании – Rg3, а также

пациенты, у которых исходно была Rg2 или Rg3, а стала Rg4. У 56 (37%) пациентов изменения на рентгенограммах отсутствовали и соответствовали Rg3 или Rg4. В таблице 3 представлена сравнительная клиническая характеристика пациентов с медленным и быстрым РП. Как видно из таблицы, возраст пациентов в группе 1 был больше, в том числе на момент начала РА, а длительность РА – меньше. Преобладали недавно заболевшие (до года) и пациенты с длительностью РА от 1 года до 5 лет, в то время как в группе 2 преобладали пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более. В группе 1 по сравнению с группой 2 показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH были статистически значимо ниже как исходно, так и при повторном обследовании. В группе 1 показатель ММП-3 был ниже исходно и при повторном обследовании, а в группе 2 уровень ИЛ-6 был выше нормы при повторном обследовании у большего числа больных. Показатель НАQ в динамике был выше в группе 1.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных показателей в группах пациентов с медленным и быстрым рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита

Показатели	Рентгенологическое прогрессирование РА		p
	Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
Возраст при включении (лет), M±δ	55,0±10,1	50,1±9,1	0,01
Длительность РА при включении (лет), Me [25%; 75%]	4,0 [1,0; 11,0]	11,5 [7,5; 15,0]	<0,0001
до 1 года, n (%)	20 (32%)	0	<0,001
1–5 лет, n (%)	15 (24%)	4 (13%)	0,1
5–10 лет, n (%)	9 (14%)	11 (34%)	0,02
>10 лет, n (%)	19 (30%)	17 (53%)	0,03
Возраст начала РА (лет), M±δ	48,8±10,9	38,1±9,3	<0,0001
до 30 лет, n (%)	2 (3%)	1 (3%)	0,9
31–55 лет, n (%)	30 (48%)	20 (63%)	0,1
56–65 лет, n (%)	24 (38%)	10 (31%)	0,5
>65 лет, n (%)	7 (11%)	1 (3%)	0,1
НАQ исходно (баллы), M±δ	1,1±0,6	1,2±0,6	0,4
НАQ в динамике (баллы), M±δ	0,9±0,7	1,3±0,7	0,009
Активность РА по DAS28 исходно (баллы), M±δ	4,6±1,3	4,7±1,2	0,5
Активность РА по DAS28 в динамике (баллы), M±δ	3,6±1,1	3,7±1,2	0,4
Степень активности РА по DAS28 исходно/в динамике, n (%)			
0	1 (2%)/6 (10%)	0 (0%)/6 (19%)	0,4/0,3
1	7 (11%)/16 (25%)	3 (9%)/6 (19%)	0,9/0,6
2	31 (49%)/35 (55%)	16 (50%)/15 (47%)	0,9/0,4
3	24 (38%)/6 (10%)	13 (41%)/5 (15%)	0,8/0,5
Позитивность по РФ исходно/в динамике, n (%)	43 (68%)/35 (55%)	23 (72%)/22 (69%)	0,7/0,2
Позитивность по АЦЦП исходно/в динамике, n (%)	25 (39%)/37 (59%)	13 (40%)/24 (75%)	0,9/0,1
РФ исходно (МЕ/мл), Me [25%; 75%]	55,8 [9,6; 195,7]	55,0 [16,8; 103,5]	0,8
РФ в динамике (МЕ/мл), Me [25%; 75%]	22,4 [9,5; 152,0]	29,8 [10,3; 109,3]	0,7
АЦЦП исходно (Ед/мл), Me [25%; 75%]	110,0 [8,2; 236,1]	200,0 [51,0; 300,0]	0,3

Показатели	Рентгенологическое прогрессирование РА		p
	Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
АЦЦП в динамике (Ед/мл), Ме [25%; 75%]	42,3 [7,3; 200,0]	113,8 [17,0; 300,0]	0,2
СРБ исходно (мг/л), Ме [25%; 75%]	7,4 [2,9; 13,5]	5,9 [1,9; 10,8]	0,2
СРБ в динамике (мг/л), Ме [25%; 75%]	2,5 [1,2; 5,5]	2,7 [0,8; 8,9]	0,9
Показатель счета эрозий исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	0,0 [0,0; 4,0]	25,0 [3,5; 58,0]	<0,0001
Показатель счета эрозий в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	2,0 [0,0; 5,0]	59,5 [29,5; 82,5]	<0,0001
Показатель счета суженных щелей исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	53,0 [39,0; 71,0]	96,0 [73,5; 114,0]	<0,0001
Показатель счета суженных щелей в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	70,0 [52,0; 87,0]	123,5 [105,0; 131,5]	<0,0001
Показатель общего счета SVH исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	55,0 [40,0; 74,0]	118,5 [93,5; 158,5]	<0,0001
Показатель общего счета SVH в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	72,0 [53,0; 89,0]	183,0 [134,5; 216,0]	<0,0001
ММП-3 исходно (нг/мл), Ме [25%; 75%]	21,2 [8,8; 52,0]	60,5 [20,0; 130,5]	0,003
ММП-3 в динамике (нг/мл), Ме [25%; 75%]	20,0 [10,5; 48,5]	54,5 [12,1; 111,0]	0,03
ИЛ-6 исходно (пг/мл), Ме [25%; 75%]	6,1 [0,7; 12,9]	6,9 [2,9; 10,9]	0,3
ИЛ-6 в динамике (пг/мл), Ме [25%; 75%]	5,9 [0,7; 7,1]	8,9 [1,9; 21,8]	0,05
Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике, n (%)	10 (16%)	15 (47%)	0,002
СТХ-I (нг/мл), Ме [25%; 75%]	0,19 [0,006; 0,37]	0,16 [0,01; 0,26]	0,5
СТХ-I (нг/мл), Ме [25%; 75%]	0,23 [0,15; 0,43]	0,21 [0,16; 0,30]	0,3

Примечание: РА – ревматоидный артрит; HAQ – Health Assessment Questionnaire; DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; SVH – Sharp/van der Heijde; ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; ИЛ-6 – интерлейкин 6; СТХ-I – С-концевой телопептид коллагена I типа (cross-linked C-telopeptide of type I collagen)

Мы проанализировали терапию РА, которую получали пациенты в группах 1 и 2. В группе 1 большее количество больных получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) как при включении в исследование, так и при повторном обследовании, однако различия были статистически не значимы. Доза метотрексата в группе 1 была статистически значимо выше как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными средствами. Монотерапию метотрексатом получало больше больных в группе 1, чем в группе 2,

при этом длительность приема препарата была сопоставима.

Сравнивая частоту назначения ГИБП, мы выявили, что в обеих группах ГИБП применялись у сопоставимого числа пациентов (40% и 59% соответственно; $p > 0,05$), однако в группе 1 статистически значимо чаще назначались антитела к ФНО- α , а в группе 2 – ритуксимаб.

Средняя суточная доза ГК, кумулятивная доза ГК, длительность приема ГК как исходно, так и при повторном обследовании были статистически значимо меньше в группе 1. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика противовоспалительной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и глюкокортикоидами в группе пациентов с «медленным» и «быстрым» рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита

Терапия РА	Рентгенологическое прогрессирование РА		p	
	Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)		
сБПВП при включении, n (%)	56 (89%)	24 (75%)	0,08	
сБПВП в динамике, n (%)	49 (78%)	19 (59%)	0,06	
сБПВП за период	n (%)	61 (97%)	30 (94%)	>0,05
	М±δ (мес.)	99,9±37,9	91,5±56,8	>0,05
MTX	n (%)	51 (81%)	26 (81%)	>0,05
	М (мес.)	94	83	>0,05
	М (мг/нед.)	14,9±5,0	12,4±4,4	0,02

Терапия РА		Рентгенологическое прогрессирование РА		p
		Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
Монотерапия МТХ	n (%)	41 (65%)	13 (40%)	0,02
	M (мес.)	105	105	>0,05
	M (мг/нед.)	15,4±5,1	11,7±3,4	0,01
ЛФД	n (%)	12 (9%)	12 (37%)	>0,05
	M (мес.)	58	44	>0,05
Монотерапия ЛФД	n (%)	3 (5%)	4 (12%)	>0,05
	M (мес.)	91	72	>0,05
ГЛХ	n (%)	9 (14%)	3 (9%)	>0,05
	M (мес.)	57	24	>0,05
Монотерапия ГЛХ	n (%)	3 (5%)	–	–
	M (мес.)	124	–	–
СУЛЬФ	n (%)	6 (9%)	5 (15%)	>0,05
	M (мес.)	30	21	>0,05
Монотерапия СУЛЬФ	n (%)	2 (3%)	–	–
	M (мес.)	42	–	–
Азатиоприн	n (%)	1 (2%)	–	–
	M (мес.)	84	–	–
ГИБП, n (%)		25 (40%)	19 (59%)	0,06
Переключение ГИБП, n (%)		2 (8%)	3 (15%)	0,2
Антитела к ФНО-α	n (%)	12 (19%)	1 (3%)	0,03
	M (мес.)	75 (6; 132)	6	
Ритуксимаб	n (%)	6 (9%)	8 (25%)	0,04
	M (мес.)	101 (12; 156)	97 (12; 150)	
Тоцилизумаб	n (%)	2 (3%)	1 (3%)	0,9
	M (мес.)	113 (108; 118)	132	
Олоклизумаб	n (%)	–	1 (5%)	–
	M (мес.)	–	6	–
Абатацепт	n (%)	3 (5%)	2 (6%)	0,7
	M (мес.)	84 (12; 120)	77 (3; 153)	
Прием ГК, n (%)	исходно	9 (14%)	24 (75%)	<0,001
	в динамике	10 (16%)	16 (50%)	<0,001
Средняя суточная доза ГК при включении, мг/сут.	M (min–max)	1,5 (0–15)	6,1 (0–30)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	0 [0; 0,5]	5 [2,5; 8,7]	
Средняя суточная доза ГК в динамике, мг/сут.	M (min–max)	1,4 (0–7,5)	3,2 (0–10)	0,01
	Me [25%; 75%]	0 [0; 2,5]	2,5 [0; 5]	
Кумулятивная доза ГК при включении, мг М	M (min–max)	3587 (0–26280)	13740 (0–48000)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	0 [0; 4200]	11730 [1384; 21600]	
Кумулятивная доза ГК в динамике, мг М	M (min–max)	8317 (0–42700)	26424 (0–68950)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	3550 [0; 15412]	24900 [7037; 40150]	
Продолжительность приема ГК (всего), мес. М	M (min–max)	55 (0–264)	141 (0–378)	0,0001
	Me [25%; 75%]	13 [0; 102]	150 [46; 216]	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СБВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГЛХ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГК – глюкокортикоиды

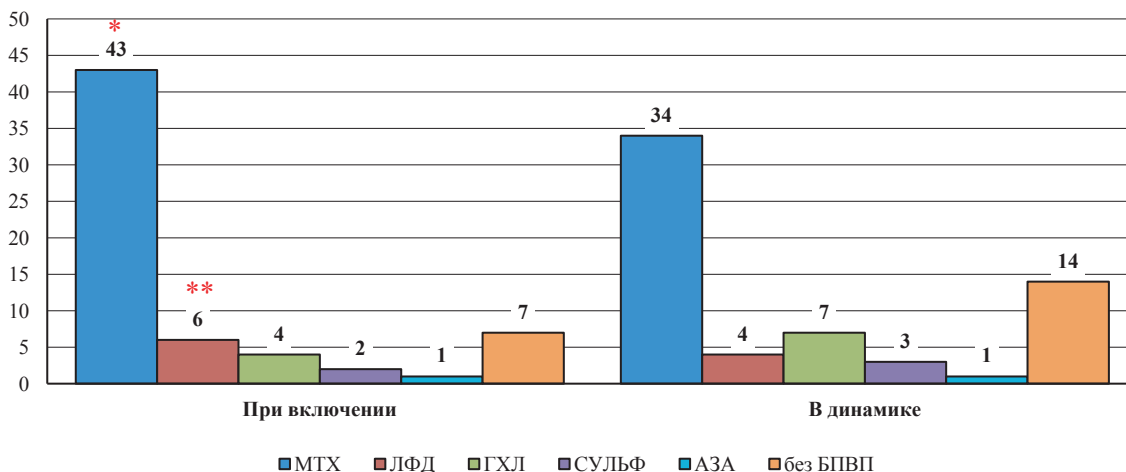


Рис. 2. Противовоспалительная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в группе пациентов с медленным рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита (n=63): МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГХЛ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; АЗА – азатиоприн; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; * – $p=0,04$; ** – $p=0,04$

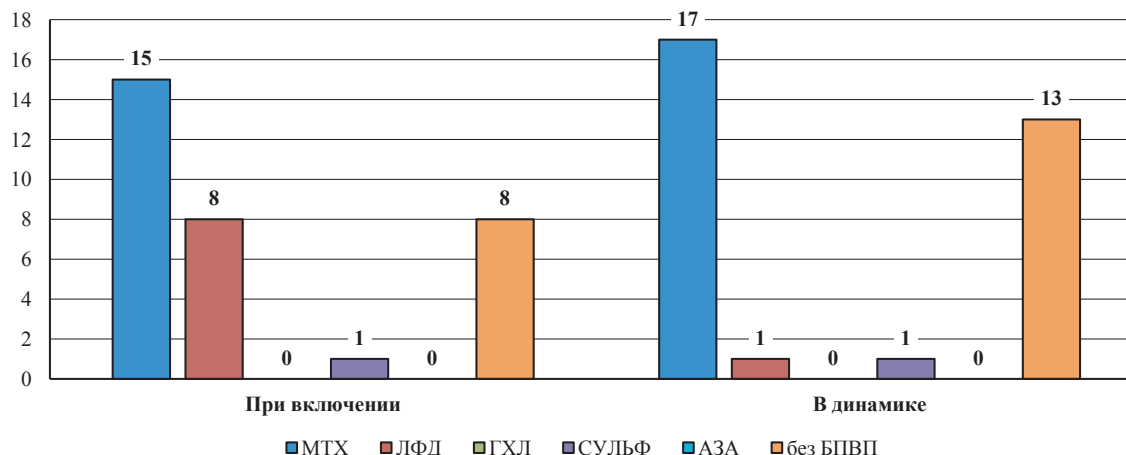


Рис. 3. Противовоспалительная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в группе пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита (n=32): МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГХЛ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; АЗА – азатиоприн; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; * – $p=0,04$; ** – $p=0,04$

На рисунках 2 и 3 представлены результаты сравнительного анализа терапии сБПВП при включении и при повторном обследовании. Исходно в группе с медленным РП пациенты чаще получали терапию метотрексатом (43 (68%) и 15 (47%) человек соответственно; $p=0,04$), в то время как в группе с быстрым РП чаще получали терапию лефлуномидом (8 (25%) и 6 (9%) человек соответственно; $p=0,04$). В группе с медленным РП меньшее количество больных не получали сБПВП (14 (22%) и 13 (41%) соответственно; $p=0,06$).

Обсуждение

Эрозивно-деструктивные изменения на рентгенограммах кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции являются основным признаком РА. Увеличение числа эрозий и суженных щелей сопровождается необратимой деформацией суставов, нарушением функции и снижением качества жизни пациентов; последнее также подтверждено в нашем исследовании.

В клинической практике РП оценивают в динамике по Steinbrocker, а Rg-стадию указывают в диагнозе,

в то время как в клинических и научных исследованиях используют модифицированный метод SVH для счета эрозий и суженных щелей. При оценке РП мы использовали оба метода. Увеличение показателя счета эрозий по SVH выявили у 66 (53%) больных, а увеличение суженных щелей по SVH – у 81 (65%). Уменьшилось количество больных с Rg1 с 12 (8%) до 6 (4%), с Rg2 – с 62 (41%) до 57 (38%), с Rg3 – с 48 (32%) до 34 (22%); при этом увеличилось число больных с Rg4 – с 29 (19%) до 54 (36%) человек. Не изменился показатель счета эрозий у 58 (47%) больных, показатель счета суженных щелей – у 43 (35%) больных. У 56 (37%) пациентов как исходно, так и при повторном обследовании сохранялась стадия Rg3 или Rg4.

Темпы РП зависят от многих причин, как связанных, так и не связанных с РА. В течение многих лет ревматологи пытаются выделить группу больных РА и определить предикторы быстрого РП. Однако планирование многолетних проспективных наблюдений, удержание в них большого числа пациентов и проведение дорогостоящих инструментальных и лабораторных методов оценки в динамике требуют больших материальных и трудовых затрат, доступны только крупным научным и клиническим центрам.

В немногочисленной литературе последних лет представлены результаты преимущественно непродолжительных исследований с оценкой РП на фоне изучения эффективности терапии РА. Например, G. Adami и соавт. ретроспективно оценили появление новых эрозий в течение 12 месяцев у 578 больных РА, начавших прием ГИБП. Было показано, что у 10% больных появилась как минимум одна новая эрозия. Авторы указали факторы, независимо связанные с повышенным риском возникновения новых эрозий на фоне терапии ГИБП: молодой возраст, высокая активность РА и наличие эрозий исходно, а также отсутствие терапии сБПВП [13]. В нашем исследовании у более молодых пациентов, в том числе на момент начала РА, с большой длительностью болезни отмечено быстрое РП. Не получено статистически значимой разницы по частоте приема ГИБП в группах медленного и быстрого РП: 25 (40%) против 19 (59%) соответственно. Но при этом пациенты с медленным РП чаще и дольше получали монотерапию анти-ФНО- α : 12 (19%) против 1 (3%) человека ($p=0,03$).

Британские ученые, объединив данные когорты ESPOIR и Leuven, клинических исследований ASPIRE, BeSt и SWEFOT с участием 1306 пациентов с активным ранним РА, для которых первой терапевтической стратегией после включения в исследование было назначение метотрексата или лефлуномида, показали, что у 20,6% было отмечено быстрое РП. Предикторами быстрого РП указали позитивность по РФ, наличие по крайней мере одной эрозии исходно на рентгенограммах, уровень СРБ>30 мг/л, количество припухших суставов [14]. При включении в наше исследование пациенты с быстрым РП реже получали терапию метотрексатом (15 (47%) против 43 (68%) человек соответственно; $p=0,04$), чаще – лефлуномидом (8 (25%) против 6 (9%) человек соответственно; $p=0,04$). В группе с быстрым РП больше больных не получали сБПВП (13 (41%) против 14 (22%) человек соответственно; различия статистически не значимы при $p=0,06$).

В систематическом обзоре, посвященном оценке прогнозирования прогрессирования и неблагоприятных исходов у пациентов с умеренно активным РА, представлены данные в том числе о РП у 3241 пациентов. Прогностическими факторами РП или неблагоприятного исхода были: DAS28 $\geq 4,2$; позитивность по АЦЦП; оценка по шкале доплеровского ультразвукового исследования ≥ 1 [15].

В корейской когорте больных РА, которые наблюдались 4,2 года, пациенты были распределены на две группы с учетом изменения индекса Δ SVH/год: с РП (тяжелое течение) и без РП. Медиана Δ SVH/год составила 6,3 (4,4–10,2) балла в группе тяжелого течения РА и 0 (0–0) баллов в группе без РП. Позитивность по АЦЦП (отношение шансов (ОШ) – 3,44), более высокие баллы HAQ (ОШ=2,17), низкий индекс массы тела (ОШ=0,88), 6-месячная кумулятивная СОЭ (ОШ=1,01), исходный показатель счета эрозий по SVH (ОШ=1,07) указаны как независимые предикторы РП. Авторы исследования подчеркнули, что исходный показатель SVH является предиктором с наибольшим вкладом в предсказательную силу окончательной модели прогнозирования РП ревматоидного артрита [16]. В нашем исследовании в группу с медленным РП вошли пациенты более старшего возраста (55,0 \pm 10,1 против 50,1 \pm 9,1 года соответственно; $p<0,01$), в т. ч. на момент начала РА (48,8 \pm 10,9 против 38,1 \pm 9,3 года соответственно; $p<0,0001$),

с меньшей длительностью заболевания, преимущественно недавно (до года) заболевшие и с длительностью РА от 1 до 5 лет, в то время как в группе с быстрым РП преобладали пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более. В группе медленного РП показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH были статистически значимо ниже как исходно, так и в динамике по сравнению с группой быстрого РП, что согласуется с данными других исследователей.

В многолетнем проспективном исследовании, сопоставимом по длительности наблюдения с нашим (8,2 года), установлено, что показатели СОЭ, СРБ, позитивность по АЦЦП и РФ, ММП-3, С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), олигомерный матриксный белок хряща и тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, измеренные при включении пациентов в исследование, были связаны с РП в конечной точке. В качестве наиболее сильных независимых предикторов РП по результатам многофакторного анализа авторы указали позитивность по АЦЦП [ОШ=9,29; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,29–37,64], исходный повышенный уровень ММП-3 [ОШ=8,25; 95% ДИ: 2,54–26,78] и наличие эрозий исходно [ОШ=5,83; 95% ДИ: 1,88–18,10] [17]. В ряде работ отмечена связь между позитивностью по АЦЦП и РП заболевания [17, 18]. В нашем исследовании как исходно, так и при повторном обследовании не выявлено различий между группой медленного и быстрого РП по показателю активности по DAS28-СОЭ, частоте выявления позитивности и уровням РФ и АЦЦП в сыворотке крови. Установлено, что в группе медленного РП показатель ММП-3 был ниже как исходно, так и в динамике по сравнению с группой быстрого РП, что является логичным. Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике оставался у большего числа больных в группе быстрого РП. Показатель HAQ в динамике был выше (хуже) в группе быстрого РП, что объясняется большим количеством больных с Rg4 и длительным течением РА.

Ограничением нашего исследования является проведение анализа РП при включении в исследование и повторно через почти 10 лет без оценки рентгенограмм в динамике с большей частотой обследования (ежегодно или 1 раз в 2–3 года).

Выводы

Многолетнее наблюдение за пациентами с РА позволило установить увеличение показателей счета эрозий по SVH у 53% и суженных щелей – у 65% пациентов, сопровождавшееся увеличением числа больных со стадией Rg4 с 19% до 36%, что свидетельствует о РП несмотря на достижение ремиссии и снижение степени активности по DAS28 у подавляющего большинства больных РА.

Сравнивая пациентов с медленным и быстрым РП, мы установили различия по возрасту при включении в исследование и на момент начала заболевания. Пациенты с медленным РП были старше, преимущественно недавно заболевшими (до года) или с длительностью РА от 1 до 5 лет, в то время как в группе с быстрым РП преобладали более молодые пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более.

Как исходно, так и при повторном обследовании показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH в группе пациентов с медленным РП были статистически значимо ниже, а качество жизни в динамике – лучше.

Показатель ММП-3 в группе медленного РП был ниже как исходно, так и при повторном обследовании. Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике оставался у большего числа больных в группе быстрого РП.

Анализ проводимой терапии РА показал, что пациенты с медленным РП реже оставались без сБПВП, чаще получали монотерапию метотрексатом, при этом длительность приема препарата была сопоставима с таковой у пациентов с быстрым РП, а доза метотрексата была статистически значимо выше как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными средствами. Для группы медленного РП характерны более низкая средняя суточная и кумулятивная дозы ГК, продолжительность их приема как при включении в исследование, так и при повторном обследовании. Из числа ГИБП в группе медленного РП статистически значимо чаще назначались антитела к ФНО- α , в то время как в группе быстрого РП – ритуксимаб.

Таким образом, работа по описанию и выделению фенотипов РА с быстрым и медленным РП является важной и необходимой для осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2025–2027 гг. по теме «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направ-

ленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию» (ПК 125020301268-4).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С.

Интерпретация результатов: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Авдеева А.С., Глухова С.И.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Коваленко П.С.

Критический обзор и редактирование: Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматоидный артрит. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020:17-57. [Nasonov EL (ed.). Rheumatoid arthritis. *Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow:GEOTAR-Media;2020:17-57 (In Russ.)].
2. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949;140(8):659-662. doi: 10.1001/jama.1949.02900430001001
3. Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2009. [Smirnov AV. Atlas of radiological diagnostics of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2009 (In Russ.)].
4. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985;28(12):1326-1335. doi: 10.1002/art.1780281203
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261-263.
6. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС, и др. Взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2013;52(2):4-10. [Petrova EV, Dydikina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydikina PS, et al. Interaction between erosive and destructive bone changes and generalized osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2013;52(2):4-10 (In Russ.)].
7. Горячев ДВ, Кричевская ОА, Жорняк АП, Чичасова НВ, Эрдес ШФ. Влияние активности болезни и терапии на скорость эрозии суставов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(5):10-16. [Goryachev DV, Krichevskaya OA, Zorniyak AP, Chichasova NV, Erdes ShF. Influence of disease activity and treatment on rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Praktiches-*
8. Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Смирнов АВ. Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):274-280. [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Smirnov AV. X-ray progression and its impact on the functional status of patients with early rheumatoid arthritis during a 5-year follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):274-280 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-274-280
9. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Nariño A, et al. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: A 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1463-1473. doi: 10.1007/s10067-016-3246-5
10. Dénarié D, Constant E, Thomas T, Marotte H. Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:537324. doi: 10.1155/2014/537324
11. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu S, Tsuji G, Kawano S, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56(3):E98-E107.
12. Garnero P, Landewé R, Boers M, Verhoeven A, van der Linden S, Christgau S, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: The COBRA study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2847-2856. doi: 10.1002/art.10616
13. Adami G, Fassio A, Pistillo F, Benini C, Viapiana O, Rossini M, et al. Factors associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis starting biological diseases modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231174534. doi: 10.1177/1759720X231174534

14. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: Pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1842-1852. doi: 10.1093/rheumatology/kez542
15. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz002. doi: 10.1093/rap/rkz002
16. Joo YB, Bang SY, Ryu JA, Lee S, Lee HS, Bae SC. Predictors of severe radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis: A prospective observational cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(10):1437-1446. doi: 10.1111/1756-185X.13054
17. Houseman M, Potter C, Marshall N, Lakey R, Cawston T, Griffiths I, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):30. doi: 10.1186/ar3734
18. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w

Коваленко П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>