

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние активности болезни и терапии на скорость эрозирования суставов при ревматоидном артрите

*Д.В. Горячев, О.А. Кричевская, А.П. Жорняк, Н.В. Чичасова, Ш.Ф. Эрдес
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Выраженность деструкции в мелких суставах кистей и стоп является наиболее объективным маркером прогрессирования РА, во многом обуславливающим потерю функциональной способности пациента. Основная цель терапии РА – подавление процесса эрозирования суставов.

Цель. Изучить зависимость скорости эрозирования суставов от использования базисной терапии (БПВП) и активности РА.

Материал и методы. При проведении ретроспективного анализа была получена информация о 451 случае терапии РА. Подсчет эрозий проводился по модифицированному методу Шарпа. Скорость эрозирования определялась путем пересчета прироста числа эрозий на годичный интервал времени. Усредненная активность заболевания по DAS28 подсчитывалась в виде среднего арифметического для всех ранее полученных за время болезни значений DAS28. Учитывая тесную взаимосвязь между активностью болезни и базисной терапией, был использован двухфакторный анализ. В качестве факторов рассматривались: применение БПВП (>3 мес.), средняя активность РА.

Результаты. При проведении дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием ковариант значимым фактором, влияющим на скорость эрозирования, оказалась усредненная за период заболевания активность РА ($F=12,5$; $p=4 \times 10^{-4}$). Характер базисной терапии и факт ее назначения, длительность болезни значимо не влияли на скорость деструктивного процесса при учете коварианты активности заболевания. Регрессионная модель с включением фактора длительности болезни, средней активности заболевания и использования базисной терапии на момент оценки позволила объяснить около 42% дисперсии (коэффициент детерминации).

Заключение. Активность РА – основной фактор, влияющий на скорость эрозирования. Терапия, не сопровождающаяся снижением активности РА, не изменяет скорость эрозирования суставов РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, скорость эрозирования суставов, индекс Шарпа, активность по DAS28

Деструктивное поражение суставов при ревматоидном артрите (РА) является основным патологическим процессом, ведущим к потере функциональной способности больного. Естественно, что главной целью лечения больных РА считается подавление этого процесса. В клинической практике мониторинг скорости эрозирова-

ния суставов довольно затруднено, и основным промежуточным (суррогатным) показателем успеха терапии становятся параметры интенсивности воспалительной активности заболевания. В отечественных и зарубежных работах продемонстрировано влияние активности РА на деструкцию суставов [1]. Относительно недавно было показано, что постоянная высокая воспалительная активность РА, измеряемая в значениях индекса DAS, достоверно ассоциируется с последующим ухудшением функционального статуса больных, определяемого по

HAQ [2], и повреждением суставов [3]. Высокий усредненный уровень активности РА по DAS в течение года прямо связан с увеличением интенсивности деструктивных изменений суставов, измеряемой в значениях индекса Шарпа [3]. Исследования эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [4] подтверждают тот факт, что снижение показателей воспалительной активности позволяет в 2-10 летней перспективе уменьшить степень развития повреждений суставов и, самое главное, сохранить функциональную активность пациентов. Изучение зависимости скорости рентгенологического прогрессирования деструктивного поражения суставов от применения БПВП с учетом активности РА стало основным предметом проведения настоящего исследования.

Материал и методы

Подсчет эрозий проводился по методу Шарпа в модификации А.А. Креля с соавт. [5]. Межфаланговые, пястно-фаланговые, пястно-запястные, плюсне-фаланговые суставы, суставные поверхности костей запястья, дистальных отделов лучевой и локтевой костей (всего 68) исследовались на предмет наличия поверхностных эрозий. Любой эрозии независимо от размера присваивался 1 балл (максимальное число эрозий в каждой анализируемой области — 4), остеолит обозначался 5 баллами; следовательно, максимально возможное количество баллов по числу эрозий в названных суставах — 340.

Дизайн исследования представлял собой одномоментный ретроспективный анализ результатов подсчета модифицированного индекса Шарпа у 162 больных РА. Временные интервалы между анализируемыми рентгенограммами суставов с соответствующими им данными по активности болезни каждого конкретного пациента при условии неизменности терапии БПВП имели довольно широкий диапазон разброса — от 3 мес. до 3 лет. Далее в работе этот интервал носит название «случай». При возможности получения данных по нескольким временным интервалам для одного больного, данное ретроспективное наблюдение разбивалось на число случаев, соответствующее числу пригодных для анализа временных интервалов. Таким образом, в анализ включались отдельные периоды между рентгенографическими исследованиями у одного и того же больного, или «случаи» терапии РА. По данным ретроспективного анализа 162 больных удалось получить информацию о 451 таком случае.

Скорость эрозирования определялась путем пересчета прироста числа эрозий на годичный интервал времени, т.е. использовались значения прироста числа эрозий за год. Так, если за 1,5 года, разделяющие анализируемые рентгенограммы (случай), счет эрозий увеличивался на 6, то скорость эрозирования считалась равной 4 эрозиям/год.

Усредненная активность заболевания по DAS28

подсчитывалась как среднее арифметическое для всех полученных за период болезни значений DAS28. Условием для проведения анализа была неизменность терапии РА за рассматриваемый интервал между рентгенографическими исследованиями.

90 больных за период заболевания применяли хотя бы один из БПВП в течение не менее трех месяцев. 72 пациента, никогда не получавшие БПВП, были отнесены к группе случаев наблюдения за больными с «нативным» РА. Для них скорость эрозирования вычислялась путем деления значения счета эрозий на продолжительность заболевания, а усредненная активность соответствовала сумме значений активности на момент проведения рентгенографии и значения DAS28, соответствующего ремиссии (2,6 балла), деленной на 2, предполагая минимальную активность РА по DAS28 на момент начала болезни.

Значения активности DAS28 высчитывались по 3 показателям: число болезненных суставов (по 28 суставам), число припухших суставов (из 28), СОЭ (мм/час). Значения СОЭ, определяемые по Панченко, переводились в значения по Вестегрену с использованием экспоненциального уравнения [6]. В качестве фактора активности болезни было избрано среднее значение активности по DAS28, разделяемое по 3 степеням: $1 - \leq 3,2$ (низкая активность), $>3,2 - \leq 5,1$ (умеренная активность), $>5,1$ — высокая активность [7].

Учитывая тесную взаимосвязь между активностью болезни и назначаемой больному базисной противоревматической терапией, был использован двухфакторный анализ — ANOVA (MANOVA — Factorial ANOVA) в программе Statistica 6.0 (StatSoft). В качестве факторов рассматривались: факт применения БПВП (в течение ≥ 3 мес), средняя активность болезни, продолжительность РА. К БПВП нами не были отнесены аминохинолиновые препараты, в связи с противоречивыми литературными данными об их возможности влиять на активность РА и эрозивный процесс в суставах. Случаи, в которых эти препараты применялись, были отнесены к «нативному» РА.

Кроме того, в процессе обработки полученных результатов в связи с ограниченным объемом анализируемых случаев был сделан еще ряд допущений. За начало заболевания принималось время появления артрита, не учитывались дозы препаратов и не принимались во внимание факты назначения глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При наличии данных, достаточных только для подсчета индекса активности DAS4 (индекс Ричи вместо числа болезненных суставов и большее число учитываемых суставов), использовался пересчет значений в DAS28. Характер предшествующей рассматриваемому случаю терапии, проводимой вне рассматриваемого временного интервала, не учитывался.

Результаты

Средняя продолжительность заболевания у 162 больных к моменту начала первого «случая» наблюдения составила 4,8 года (от 0,5 до 24,5 лет, медиана 2,3 года), средний возраст – 44,6±15,5 года (от 35 до 56 лет). Среднее значение счета эрозий у больных к этому моменту составило 11,7 (от 0 до 80,0, медиана 4,0).

Варианты терапии включенного в исследование 451 случая представлены в табл. 1; 64 (14,2%) случая относились к наблюдениям за мужчинами.

Таблица 1

ЧАСТОТА ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ СЛУЧАЯХ

Вариант лекарственной терапии	Число случаев, n	%
Метотрексат	130	28,8
Сульфасалазин	25	5,5
Золото	35	7,7
Лефлуномид	44	9,7
Азатиоприн	21	4,6
Хлорбутин	38	8,4
Циклофосфан	18	3,9
Комбинированная терапия с метотрексатом	10	2,2
Амхинолиновые НПВП	23	5,1
НПВП	107	23,7

130 (28,8%) случаев (выделены в табл. 1 серым цветом) были отнесены нами к «нативному» течению РА, остальные 321 (71,2%) – к применению базисной терапии, или «леченому» РА.

В 57 (12,6%) случаях не удалось подсчитать активность заболевания по DAS28 в связи с недостаточностью информации. Частота встречаемости различных степеней активности по DAS 28 представлена в табл. 2.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СЛУЧАЕВ ПО АКТИВНОСТИ РА, N=451

Активность по DAS28	Число случаев	%
Низкая активность	23	5,2
Средняя активность	223	49,4
Высокая активность	148	32,8
Отсутствующие данные по DAS28	57	12,6

Важным для проведения дальнейшего анализа явилось то, что имелись значимые различия между группами «нативного» РА и «леченого» РА по контролируемым показателям, представленные в табл.3. Следует отметить, что обнаруженная разница в представленных показателях не является однозначным следствием наличия или отсутствия фактора лечения. Эта разница может быть объяснена изначально более высоким терапевтическим арсеналом, используемым у больных с более агрессивным течением РА. Поэтому при проведении дальнейшего статистического анализа стал необходимым учет фактора гетерогенности по активности болезни.

Исходя из сказанного, анализ различий в скорости нарастания счета эрозий между больными с «нативным» и «леченым» РА должен был включать в качестве ковариант активность и длительность заболевания, так как прямое сравнение средних значений числа эрозий и скорости эрозирования без учета гетерогенности по иным показателям может привести к абсурдному выводу о негативном влиянии БПВП на скорость деструктивного процесса в суставах. Такая ситуация связана с ретроспективным набором всех доступных нам для анализа случаев, без введения критериев, нивелирующих различия по тяжести РА.

Результаты анализа ANOVA в рамках линейной модели свидетельствуют о том, что значимое различие в скорости развития эрозивного процесса между группами «нативного» и «леченого» РА не определяется при учете в качестве ковариант средней активности и длительности заболевания ($F<2,0$; $p>0,1$). Значимой переменной, влияющей на скорость развития эрозивного процесса, среди двух вышеуказанных показателей оставалась только усредненная активность заболевания ($F=12,4$; $p=4 \times 10^{-4}$).

При учете активности заболевания по DAS28 не удалось выявить влияния фактора применения базисной терапии как такового на скорость ежегодного прироста счета эрозий. В то же время коварианта активности заболевания имела значимую связь со скоростью эрозирования (прямая корреляционной взаимосвязи представлена на рис.1).

Степень взаимосвязи была невысокой, но статистически достоверной ($p=0,03$). Результат анализа свидетельствует о том, что с ростом средней

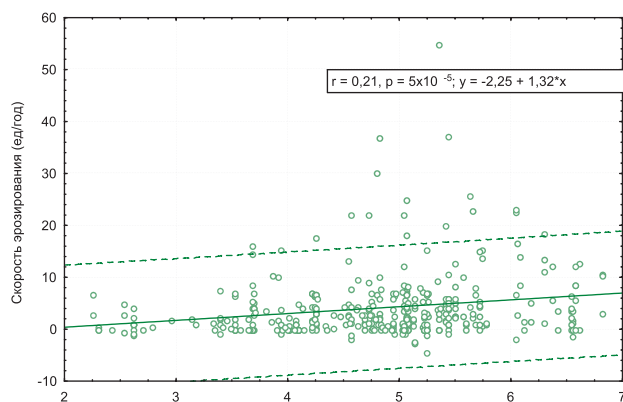
Таблица 3

РАЗЛИЧИЯ В СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЯХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ РА МЕЖДУ ГРУППАМИ «НАТИВНОГО» И «ЛЕЧЕНОГО» РА

Показатели	«Леченый» РА (Среднее ± стандартное отклонение)	«Нативный» РА (Среднее ± стандартное отклонение)	Z	p для Манна-Уитни	Число случаев «леченого» РА	Число случаев «нативного» РА
Длительность болезни (годы)	7,81±5,58	4,43±5,41	7,44	<0,01	321	130
Скорость эрозирования (эрозий/год)	4,80±8,09	2,83±4,45	3,20	<0,01	311	126
Число эрозий	28,41±27,16	9,36±15,12	8,52	<0,01	311	129
Среднее значение DAS28	4,98±0,93	4,36±0,93	6,11	<0,01	282	110

Рисунок 1

КОРРЕЛЯЦИЯ (ПО ПИРСОНУ) МЕЖДУ СКОРОСТЬЮ ЭРОЗИВНОГО ПРОЦЕССА И УСРЕДНЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО DAS28

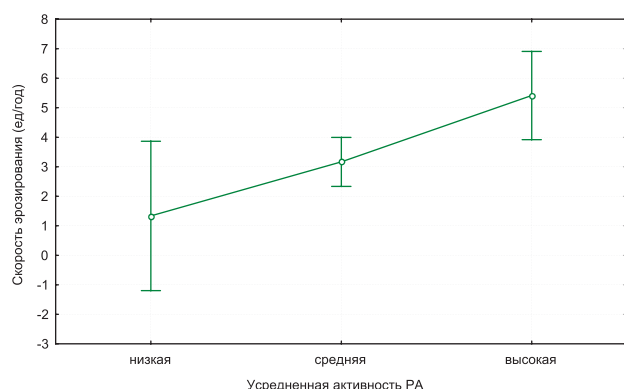


активности происходит нарастание скорости эрозивного процесса.

После разделения показателя DAS28 по степеням активности проведение факторного дисперсионного анализа четко обозначило высокую значимость фактора активности заболевания при отсутствии влияния фактора применения БПВП на скорость эрозирования суставов (рис. 2,3).

Рисунок 2

ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ РА НА СКОРОСТЬ ЭРОЗИРОВАНИЯ. ГИПОТЕЗА ОБ ОТСУТСТВИИ ВЛИЯНИЯ УСРЕДНЕННОЙ ЗА ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ АКТИВНОСТИ НА СКОРОСТЬ ЭРОЗИВНОГО ПРОЦЕССА: F=4,91, P=0,007 ПРЕДСТАВЛЕНЫ 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ



Таким образом, представленное в графиках 2 и 3 подтверждение влияния активности РА и отсутствия влияния фактора использования БПВП дает возможность сделать заключение, что применение БПВП как таковое без снижения активности РА не может повлиять на скорость развития эрозивного процесса в суставах. В этой связи весьма показательным явилось то, что различий в скорости развития эрозивного процесса между случаями с использованием различной терапии не было выявлено (рис. 4).

В то же время отмечена корреляционная взаимосвязь суммарных значений счета эрозий с усредненной активностью РА (рис. 5).

Рисунок 3

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ И ФАКТОРА ПРИМЕНЕНИЯ БПВП НА СКОРОСТЬ ЭРОЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ ПРИ РА. ГИПОТЕЗА ОБ ОТСУТСТВИИ ВЛИЯНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА СКОРОСТЬ ЭРОЗИВНОГО ПРОЦЕССА: F=,833, P=0,435. ПРЕДСТАВЛЕНЫ 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ СРЕДНЕГО

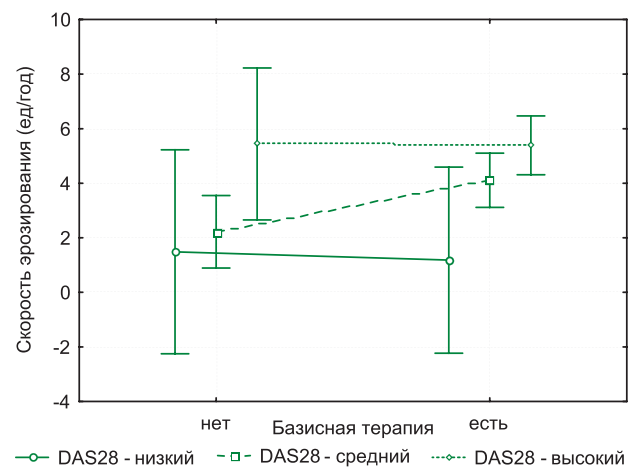


Рисунок 4

ГИПОТЕЗА ОБ ОТСУТСТВИИ ОТЛИЧИЙ МЕЖДУ СЛУЧАЯМИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ТЕРАПИИ: F=1,22, P=,277 ПРЕДСТАВЛЕНЫ 95% ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

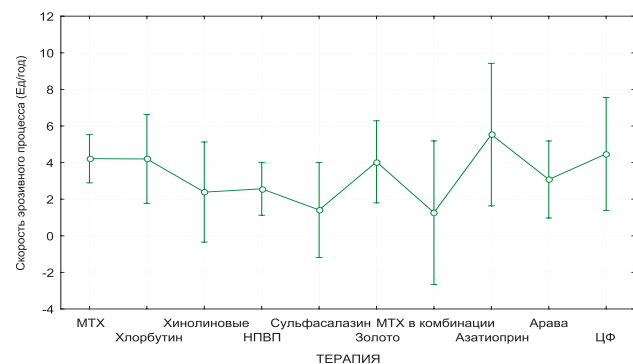
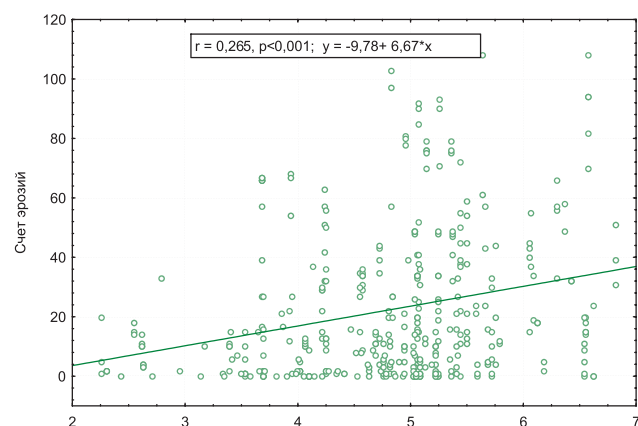


Рисунок 5

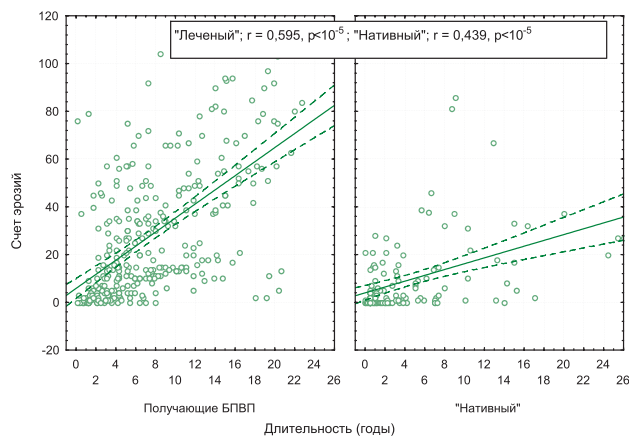
КОРРЕЛЯЦИЯ (ПО ПИРСОНУ) ЗНАЧЕНИЙ СЧЕТА ЭРОЗИЙ И УСРЕДНЕННОГО ЗНАЧЕНИЯ DAS28



Взаимосвязь значений счета эрозий с длительностью болезни носила более выраженный характер, чем с активностью РА, однако отличалась

большим разбросом значений (рис. 6), особенно в группе с «нативным» РА.

Рисунок 6
КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ЗНАЧЕНИЯМИ СЧЕТА
ЭРОЗИЙ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ
«ЛЕЧЕНЫМ» И «НАТИВНЫМ» РА



Попытка создания регрессионной модели с включением факторов длительности РА, средней активности заболевания и использования БПВП позволила объяснить около 42% дисперсии (коэффициент детерминации). Избранные параметры вносили значимый вклад в построение модели множественной регрессии, описываемой следующим уравнением:

$\text{Счет эрозий} = -19,08 + 2,31 \cdot [\text{Длительность РА}] + 3,82 \cdot [\text{усредненное значение DAS28}] + 9,45 \cdot (\text{в случае использования БПВП})$.

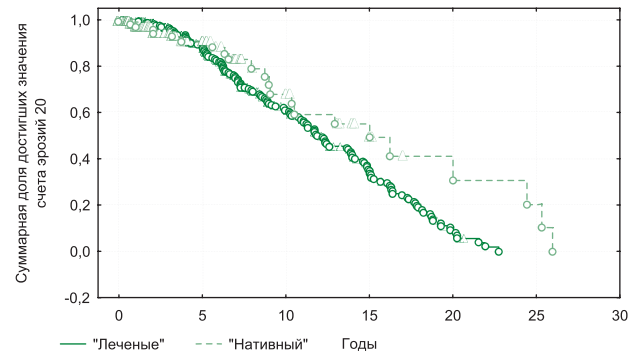
Необходимый для статистической оценки качества модели анализ ее остатков свидетельствовал об их нормальном распределении и сбалансированности модели.

Учитывая большой разброс значений длительности заболевания у больных и неопределенность дальнейшей прогрессии, мы предприняли попытку анализа исхода в виде достижения счета эрозий равного 20. Обычно этот метод используется для оценки выживаемости больных. В нашем случае этот анализ проводился с целью выяснения разницы во времени достижения счета эрозий, равного 20, в зависимости от применения БПВП. Простое сравнение средних величин было бы неадекватным, так как большая доля больных не достигла обозначенного исхода (счет эрозий был менее 20), эти случаи называются цензурированными¹. Полученные кривые Каплана-Майера представлены на рис. 7.

¹ Наблюдения называются *цензурированными*, если интересующая нас зависимая переменная представляет момент наступления терминального события, а длительность исследования ограничена по времени. В конце периода наблюдения некоторые субъекты не достигают ожидаемого исхода; таким образом, данные об этих субъектах являются цензурированными. Мы не можем дождаться того момента, когда все выбранные пациенты достигнут ожидаемого события.

При этом разницы между группами «леченого» и «нативного» РА обнаружено не было ($p[\text{тест Гехана}] = 0,58$). Медиана достижения счета эрозий, равного 20, составила 12,3 года.

Рисунок 7
КРИВЫЕ КАПЛАНА-МАЙЕРА ДЛЯ БОЛЬНЫХ
С «НАТИВНЫМ» И «ЛЕЧЕНЫМ» РА,
ОПИСЫВАЮЩИЕ ДОСТИЖЕНИЕ СЧЕТА ЭРОЗИЙ
ЗНАЧЕНИЯ, РАВНОГО 20



Обсуждение

Результат проведенной работы свидетельствует о выраженном влиянии воспалительной активности РА на эрозивный процесс в суставах при отсутствии значимой зависимости последнего от варианта и характера лекарственной терапии. В работе D. Aletaha [8] была прослежена подобная взаимосвязь усредненных за 3 летний период показателей активности: DAS, SDAI, CDAI — с приростом значений индекса Ларсена за этот срок.

Сходную количественную характеристику ежегодного рентгенологического прогрессирования повреждений при РА, оцениваемого с использованием модифицированного индекса Шарпа, обнаружил H. Haulsmans [9]. При 6-летнем наблюдении за популяцией больных РА ежегодный прирост суммарных значений модифицированного индекса Шарпа оказался равным 8,6. Счет эрозий в среднем за год увеличивался на 5,4. В нашей работе это значение оказалось несколько ниже — 4,8 для группы больных, получавших БПВП. Аналогичное значение 5,4 в год получено нами в группе больных с высокими значениями усредненного за период наблюдения DAS28. Однако следует заметить, что нами использовалась модификация метода Шарпа с максимальным числом счета эрозий 340 баллов, в то время как в упомянутом наблюдении оно не превышало 280, т.к. в этой модификации не учитывался ряд суставов стоп.

F. Wolfe и J. Sharp [10] представили результаты 19-летнего проспективного исследования рентгенологического прогрессирования РА. Данные, полученные на 256 больных РА, свидетельствовали о линейной зависимости рентгенологической прогрессии от сроков болезни, т.е. о постоянной скорости прогрессирования эрозирования суставов.

Линейный характер зависимости распространенности деструкции суставов от продолжитель-

ности болезни был описан в ряде работ. Вне зависимости от метода подсчета рентгенологического индекса прямая соединяет нормализованные по максимальным значениям точки: 16% к 5 году течения болезни с точкой, соответствующей 40% от максимальных значений к 20 году [11]. В работе E. Lindqvist [12], наблюдавшего за когортой больных ранним РА (181 пациент), нормализованной по максимальному значению для индекса Ларсена, средний показатель счета эрозий к 10 году составил около 27%, т.е. проецировался на описанную ранее прямую. Следует упомянуть, что в работе 15-летней давности [13] кривая, описывающая рентгенологическую прогрессию по нормализованным значениям от максимума, выглядела гораздо более драматично: к 5 году отмечалось 60%, к 20 году — около 90% от возможного максимального значения суставной деструкции.

По результатам нашего наблюдения, у больных, получавших базисную терапию, к 5 году — в среднем отмечается 6% счета эрозий от максимально возможного значения, к 10 году — 10,3%, к 20 году — 20%. Зависимость выглядит весьма благоприятной в сравнении с представленными данными других авторов. Объяснить различие можно совокупным влиянием определенного отличия методов подсчета эрозий и избранной популяцией больных. Кроме того, различный подход к определению времени начала заболевания мог существенно влиять на описываемую зависимость. Возможно и влияние более благоприятного течения РА, отмеченного за последнее десятилетие в недавней работе по изучению рентгенологического прогрессирования РА в различные временные периоды [14].

Одновременно следует сказать, что выявленный нами характер зависимости степени эрозивного поражения суставов от продолжительности РА несколько противоречит данным иных исследований, где определялся другой характер зависимости: «S-образная» кривая [15], кривая в виде функции квадратного корня от продолжительности заболевания [16]. M. Plant с соавт. [17] по результатам полученных в 8-летнем наблюдении данных пришли к выводу о том, что вариабельность рентгенологического прогрессирования столь высока, что подбор математической функции не может отражать реальность происходящего процесса. Однако численность пациентов, включенных этими авторами в исследование, была относительно невелика — 129 человек (изменения обнаруживались у 114).

A. Van Gestel [18] с соавт. проводил анализ 7 крупных рандомизированных исследований для изучения валидности американских и европейских критериев ответа на терапию. В качестве контроля была избрана скорость рентгенологического прогрессирования поражения суставов. Оказалось, что ответ на терапию, основанный на определении динамики показателей активности болезни (ACR и DAS), в процессе лечения был четко взаимосвязан

со скоростью прогрессии: при отсутствии ответа на терапию по критериям ACR и по DAS отмечалась максимальная скорость прогрессирования рентгенологических изменений суставов.

Работа японских исследователей по выяснению причин «заживления» эрозий у больных РА показала значимую роль низкой активности заболевания в этом процессе при отсутствии связи с конкретной терапией. Исчезновение эрозий (суммарно в 10,7% случаев) происходило в группе больных с низким суммарным показателем активности по DAS 28-3, высчитываемым как площадь под кривой «активность-время» [19].

Изучение влияния терапии на скорость рентгенологического прогрессирования РА составляет одну из основных задач клинического исследования любого современного лекарственного препарата. Однако вопрос о том, связано ли уменьшение скорости прогрессирования с прямым действием препарата или же оно опосредовано снижением воспалительной активности заболевания, в большинстве случаев остается нерешенным. Практически все современные исследования новых препаратов фиксируют одновременное снижение как активности заболевания, так и скорости рентгенологического прогрессирования суставной деструкции. Так, в исследовании PREMIER уменьшение годового прироста суммарного значения индекса Шарпа на 4,5 единицы в группе больных РА, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, в сравнении с группой, находящейся на монотерапии метотрексатом, сопровождалось более частым (на 16%) ответом на терапию по ACR50 [20].

Таким образом, основной вывод, который может быть сделан на основании полученных нами результатов, заключается в следующем: активность РА — основной фактор, влияющий на скорость эрозирования суставов, при этом терапия как таковая не может изменить прогрессирование ревматоидного процесса, если под ее влиянием не происходит снижения воспалительной активности.

Вопрос об адекватности полученного уравнения регрессии может быть решен при дальнейшем наборе больных и проведении проспективного наблюдения.

Авторы выражают благодарность за присланные материалы по нативному течению РА Раскиной Т.А., Двоглазовой О.Д., Большаковой Т.Ю., Оттевой Э.Н., Григорьевой Е.Ц., Иванчиковой Д.И., Кочеровой Т.Ю., Меньшиковой Л.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чичасова Н. В. Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и клинико-морфологические сопоставления, прогноз. Дисс. дмн., М., 2004.
2. Welsing P.M.J., Gestelam V., Swinkels H.L., Kiemeny L. et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2009-2017
3. Welsing P.M.J., Landewe R.B., Van Riel P.L. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 2082-2093
4. Wolfe F., Cush J.J., O'Dell J.R. et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 14-30
5. Крель А.А., Болотин Е.В., Каневская М.З. и др. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его эволюцию. *Вопр. ревматизма*, 1981, 3, 11-15
6. Тодоров И. Клиническое лабораторные исследования в педиатрии ГИЗ «МИФ», София, 1963
7. Fransen J., van Riel P.L.C.M. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin. Exp. Rheum.*, 2005, 23, 5, suppl. 39, s093-s099
8. Aletaha D., Nell V.P.K., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthr. Res. Ther.*, 2005, 7, 796-806
9. Haulsmans H.M.J., Jacobs J.W.G., van der Heijde D.M.F.M. et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1927-1940
10. Wolfe F., Sharp J.T. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1571-1582
11. Scott D.L. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39(suppl. 1), 24-29
12. Lindqvist E., Jonsson K., Saxne T., Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 611-616
13. Fuchs H.A., Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 1655-1658
14. Finkh A., Choi H.K., Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1192-1197
15. Sharp J.T. Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin. Rheum. Dis.*, 1983, 9, 541-557
16. Fuchs H.A., Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 1655-8
17. Plant M.J., Jones P.W., Saklatvala J. et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8-year prospective study. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 417-426
18. Van Gestel A.M., Anderson J.J., van Riel P.L. et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 705-711
19. Ideguchi H., Ohno S., Hattori H. et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8, 76-86
20. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 1, 26-37

Поступила 03.09.08

Abstract

D.V. Goryachev, O.A. Krichvskaya, A.P. Zorniyak, N.V. Chichasova, Sh. F. Erdes
Influence of disease activity and treatment on rate of joint destruction in rheumatoid arthritis

Severity of hands and feet joint destruction is the most objective marker of rheumatoid arthritis (RA) progression determining functional disability. The main aim of RA treatment is suppression of joint destruction.

Objective. To study dependence of joint erosions forming speed on disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) administration and RA activity.

Material and methods. Retrospective analysis of 451 cases of RA treatment was performed. Erosions were counted according to modified Sharp method. Erosions forming speed was counted as ratio of erosion number increase to a year's time space. Averaged disease activity was calculated as arithmetic mean for all DAS28 values obtained during disease course. Considering close relationship between disease activity and DMARD administration two-factor analysis was used. DMARD administration (>3 months) and mean activity of RA were considered as factors.

Results. Variance analysis (ANOVA) with covariant showed that mean RA activity is a significant factor influencing erosions forming speed ($F=12,5$; $p=4 \times 10^{-4}$). Character of DMARD, fact of its administration and disease duration did not significantly influence erosions forming speed considering disease activity covariant. Regression model with inclusion disease duration factor mean disease activity and DMARD administration at the moment of assessment allowed to explain 42% of dispersion (determination coefficient).

Conclusion. Activity of RA is the main factor influencing erosions forming speed. Therapy not decreasing activity of RA does not change erosions forming speed

Key words: rheumatoid arthritis, erosions forming speed, Sharp index, activity, DAS28