

Прогностическое значение прогрессии рентгенологических изменений суставов при ревматоидном артрите

*Д.В. Горячев, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес, А.В. Смирнов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Одной из характерных черт клинического течения ревматоидного артрита (РА) является прогрессирование деструктивных изменений суставов. Рентгенологическое исследование служит основным методом визуализации этого процесса. Важность получения информации о рентгенологических изменениях в суставах кистей и стоп связана еще и с тем, что данные изменения являются одним из семи критериев диагноза достоверного РА. Однако, насколько значима для характеристики РА оценка этих изменений в течение длительных сроков наблюдения за больными? На 5-й конференции OMERACT¹ (Франция, Тулуза, 2000 г.) было декларировано, что исходы РА прямо связаны с рентгенографической прогрессией изменений суставов [1]. Значимость констатации подобного факта была продиктована крайней важностью оценки последствий заболеваний для современного общества и самого больного.

Формализованное представление об исходах (outcomes) заболеваний суставов было дано J.F. Fries, выделившим 5 вариантов: смерть, лекарственная токсичность, затраты, дискомфорт, потеря дееспособности (disability) [2]. Если для трех первых из пяти оцениваемых исходов очевидна возможность объективной оценки, то два последних связаны с эмоциональной сферой больного и условиями его жизни.

При ряде заболеваний оценка исходов довольно проста: например при болезнях, сопровождающих резким снижением продолжительности жизни. Отсутствие при РА подобных условий делает оценку исходов заболевания затруднительной и определяет необходимость использования так называемых суррогатных точек для оценки эффективности терапии. В современной медицине под суррогатной точкой понимают «относительно легко измеряемый

параметр, предсказывающий редкий или отдаленный исход терапевтического вмешательства, но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда» [3]. Относительно РА определены две группы «суррогатных точек»: показатели воспалительной активности заболевания и оценка структурных изменений суставов. Убедительно показано, что рентгенологическое прогрессирование ассоциируется с потерей пациентом доходов и потерей работы [4].

A. Escalante предложил математическую модель формирования основного исхода РА — потери трудоспособности [5], в которой именно два процесса — воспаление суставов и деформация суставов определяют скорость и выраженность формирования функциональных ограничений — звена, прямо влияющего на исход РА.

Требования к идеальному методу мониторингирования прогрессирования РА обобщены Р. А. Огу [6]. Метод должен иметь высокую чувствительность на ранних стадиях, когда базисные противовоспалительные препараты (БПВП) особенно эффективны. Важным является способность метода определять единичные элементы повреждения с высокой точностью, а также доступность и простота использования в сочетании с отсутствием для пациента риска негативного воздействия. Заключительное требование состоит в корреляции показателя с клиническим течением заболевания, которое может иметь значительные колебания. Не удовлетворяя в полной мере этим требованиям, рентгенография суставов с количественной оценкой их деструкции является на сегодня «золотым стандартом» оценки прогрессирования РА. На особенностях различных методов рентгенологической оценки повреждений суставов в этой статье мы останавливаться не будем, этот вопрос был подробно освещен раньше [7], однако кратко изложим описание используемых в настоящее время методов подсчета рентгенологических индексов.

В 1971 г. J. T. Sharp с соавторами [8] предложили метод определения выраженности деструктивных изменений при РА в суставах кистей (с лучезапяст-

Адрес: Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-44-76

ными суставами), основанный на балльной оценке костных изменений (эрозий) и степени поражения хрящей (сужения суставных щелей). По этой методике изучается 29 областей в каждой кисти для подсчёта эрозий и 27 областей для определения сужения суставной щели. Эрозии оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов. Основной недостаток метода Шарпа заключался в том, что не учитывалась выраженность деструктивных изменений в суставах дистальных отделов стоп, поэтому в 1989 г. D. van der Heijde соответствующим образом модифицировала стандартный метод Шарпа [9]. Включив в изучение плюснефаланговые суставы и межфаланговые суставы 1-ых пальцев стоп, D. van der Heijde одновременно исключила из подсчёта эрозий трёхгранную и гороховидную кости, а из подсчёта сужений 3 области (лучелоктевой сустав, полулунно-трёхгранный сустав и межфаланговые суставы 1-ых пальцев кистей). Метод van der Heijde/Sharp, известный также как модифицированный метод Шарпа, нашел широкое применение в клинической практике, эрозии считаются в 16 суставах каждой кисти и 6 суставах каждой стопы, сужения суставных щелей оцениваются в 15 и 6 областях соответственно.

Метод Ларсена, первоначально разработанный для оценки изменений в коленных суставах, состоит в сравнении рентгенограмм пациента со стандартными рентгенограммами для каждого оцениваемого сустава. В варианте 1977 г. [10] автор выделил 6 степеней этих изменений: 0 — норма, 1 — слабовыраженные изменения (припухлость периапартулярных мягких тканей и/или околосуставной остеопороз), 2 — умеренные изменения (признаки, характерные для 1 степени и/или слабовыраженное сужение межсуставных щелей), 3 — 5 степени — деструктивные изменения по мере их нарастания. Позднее появился ряд модификаций подсчета по методу Ларсена.

D. Scott и соавт. [11], проследив взаимосвязь рентгенологических изменений с потерей дееспособности на различных сроках заболевания, представили гипотезу о влиянии длительности заболевания на взаимосвязь воспалительной активности и структурных изменений с потерей дееспособности. Если при раннем РА участие структурных изменений в формировании недееспособности довольно скромное, основной вклад вносит активность заболевания, то с увеличением продолжительности болезни вклад структурных изменений суставов в этот процесс приобретает большее значение. Исследователи выяснили, что при нарастании рентгенологических изменений и степени функциональных ограничений (HAQ — Health Assessment Questionnaire) увеличивается степень их корреляционной взаимосвязи. Когда суставная деструкция превышает одну треть от максимума, взаимосвязь начинает носить достоверный характер. В случае продолжительности болезни более 8 лет корреля-

ция становится более выраженной. [11].

Результаты исследования, проведенного M. Corbett [12], свидетельствуют о том, что наличие эрозивного процесса в течение первых двух лет заболевания четко связано с плохим исходом заболевания к 15 годам течения, выражающимся в низкой функциональной способности больных. Весьма демонстративна в этом отношении работа B. Drossaers с соавт. [13]. При 12 летнем наблюдении за когортой численностью более 100 больных в возрасте от 20 до 50 лет была выявлена высокая степень взаимосвязи значений активности заболевания по DAS (Disease Activity Score) со значениями опросника HAQ во всех контролируемых точках: начало наблюдения 3, 6 и 12 лет. При этом степень взаимосвязи (коэффициент корреляции по Пирсону) HAQ с индексом Шарпа возрастала с 0,22 на начало наблюдения до 0,57 к 12 годам [13].

F. Wolfe и J. T. Sharp [14] представили результаты 19-летнего проспективного исследования рентгенологического прогрессирования РА. Данные, полученные на 256 больных РА, свидетельствуют о линейной зависимости рентгенологической прогрессии от срока болезни, т.е. постоянной скорости прогрессирования. Выявленная зависимость несколько противоречит ранее полученным данным других исследований, где определялся иной характер зависимости: «S-образная» кривая [8], кривая в виде функции квадратного корня от продолжительности заболевания [15]. M. J. Plant с соавт. [16] по результатам, полученным при 8-летнем наблюдении за больными РА, приходят к выводу о том, что вариабельность рентгенологического прогрессирования столь высока, что подбор математической функции не может отражать реальность происходящего процесса. Однако численность включенных в исследование пациентов была относительно невелика — 129 пациентов (изменения обнаруживались у 114). Попытка систематизировать варианты рентгенологического прогрессирования РА была сделана в работе N. A. Graudal [17]. Отсутствие прогрессирования было свойственно 1% больных, медленное в начале, а далее экспоненциально нарастающее у 9%; медленное в начале, а далее монотонно прогрессирующее — у 30%; быстрое в начале с сохранением скорости в дальнейшем — 11%, с потерей скорости у 30%, у остальных больных фиксируется постоянное колебание скорости прогрессии деструкции суставов. Д.Е. Каратеев медленное прогрессирование отмечает в 43% случаев, быстрое в 57% [18]. Вместе с тем большинство исследователей приводят информацию о том, что к 2 годам заболевания более чем у двух третей пациентов отмечается эрозивный процесс в нескольких суставах. Так, J. S. Smolen [19] на основании ряда рентгенографических исследований представляет следующие характеристики прогрессии эрозивного процесса: к 3 месяцам течения эрозии отмечаются у 10-26% больных [20], к году — у 60% [21], ко 2 году

значения достигают 75% [22]. К 10 годам эрозивные изменения наблюдаются у 90% больных [23]. Однако следует упомянуть о значительном разбросе значений частоты эрозирования суставов в первые годы заболевания по данным ряда работ. За первые 2 года болезни частота эрозирования колеблется от 29% [24] до 75%. В других работах даются значения 36% [12] и 37% [25] больных ко 2 году болезни. Во многом различия в результатах могут объясняться гетерогенностью больных по характеристикам болезни. Так, в выборках с высокой долей больных, позитивных по РФ, частота эрозирования к 1-2 годам болезни приближается к максимальным значениям [21]. Кроме того, различия в диагностическом подходе к постановке диагноза раннего РА могут значительно изменять наблюдаемую частоту эрозивного процесса: приведенные максимальные значения относятся к определенному диагнозу РА, значения более низкой частоты относятся к больным, формально соответствующим критериям диагноза воспалительного полиартрита [19]. Безусловно, методика проведения подсчета эрозий влияет на конечный результат оценки эрозивного процесса. Если в части исследований под эрозией понимают любое нарушение непрерывности кортикальной поверхности, то ряд авторов признает наличие эрозии только при ее величине более 2 мм [26]. Кроме того, исключение из подсчета суставов стоп резко снижает информативность метода, учитывая то, что на первом году заболевания у 11%-17% больных эрозии наблюдаются только в суставах стоп [21]. При этом как к первому, так и к третьему годам заболевания частота эрозирования значительно выше в суставах стоп [9]. Удельное значение рентгенологических изменений в стопах выше для метода Шарпа в модификации van der Heijde по сравнению с методом Ларсена на 37,5% и 25% соответственно [9].

Вне зависимости от метода подсчета рентгенологического индекса нарастание его нормализованных по максимуму значений представляет собой близкую к прямой функцию, соединяющую точку в 16% от максимума к 5 году течения болезни с точкой, соответствующей 40% от максимальных значений к 20 году [27]. В работе E. Lindqvist [23] по наблюдению за когортой раннего РА (181 пациент) нормализованное по максимуму для индекса Ларсена среднее значение к 10 году составило около 27%, т.е. проецировалось на описанную ранее прямую. Следует упомянуть, что в работе 15-летней давности [15] кривая, описывающая рентгенологическую прогрессию по нормализованным значениям от максимума, выглядела гораздо более драматично: к 5 году отмечалось 60% эрозирования, к 20 году — около 90% от максимального.

Количественное значение ежегодного прогрессирования рентгенологической деструкции при РА, оцениваемое с использованием модифицированного индекса Шарпа при 6-летнем наблюдении за

популяцией, оказалось равным 8,6 баллам для суммарного индекса, 5,4 баллам — для счета эрозий и 3,2 баллам — для счета сужений [28]. Вместе с тем по большинству исследований отмечается значительный разброс для средних значений счета эрозий.

Взаимоотношения активности заболевания и рентгенологического прогрессирования выглядят довольно сложно, учитывая различные методы подсчета активности заболевания и крайнюю лабильность этих показателей. По выражению van der Heijde, если принять во внимание различия в подсчете индексов активности заболевания, функциональной активности и структурных повреждений и упрощенные статистические методы, используемые для выявления взаимосвязи, то становится странным то, что в большей части работ подобная взаимосвязь вообще прослеживается [29]. А. М. van Gestel [30] с соавт. проводил анализ 7 крупных рандомизированных исследований для изучения валидности американских и европейских критериев ответа на терапию. В качестве одного из стандартов проверки была избрана скорость рентгенологического прогрессирования суставов. Оказалось, что ответ на терапию, основанный на показателях активности болезни (по ACR — American College of Rheumatology — и DAS) четко взаимосвязан со скоростью прогрессии: при отсутствии ответа на терапию по критериям ACR и по DAS отмечается максимальная скорость прогрессирования рентгенологических изменений суставов. Большой резонанс вызвал анализ исследования ATTRACT (Anti-TNF-trial in Rheumatoid Arthritis with Contaminant Therapy), в соответствии с которым результаты терапии инфликсимабом в отношении влияния на скорость рентгенологического прогрессирования оказались сходными в группах «ответчиков» и «неответчиков» по критерию ACR, что может интерпретироваться как отсутствие связи между показателями активности и скоростью эрозирования суставов. Однако D. Van der Heijde [29] расценивает данный феномен как недостаток использования для характеристики снижения активности болезни только критериев ACR, показывая на примере исследования COBRA (Combination Therapy In Patients With Early Rheumatoid Arthritis), что использование среднего суммарного показателя активности за период исследования позволяет обнаружить разницу в скорости эрозивного процесса [29]. В более поздней работе D. Aletaha [31] показывает выраженную взаимосвязь усредненных по времени за 3-летний период показателей активности: DAS, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Composite Disease Activity Index) — с приростом значений индекса Ларсена за этот же срок. Значения индекса корреляции для исследованной когорты в 106 пациентов достигали высоких уровней для суммарных показателей активности, в то время как для СРБ они были довольно низкими. При этом подсчет индексов активности без использова-

ния острофазовых показателей не снижал степени достоверности взаимосвязи прироста рентгенологического индекса с индексом активности. В этой связи следует упомянуть значимую ассоциацию между низкими значениями индекса Шарпа и вероятностью наступления ремиссии РА [32]. Подобные выводы могут быть сделаны по результатам работы Н.В. Чичасовой: у больных с сохраняющейся воспалительной активностью процесс деструктивного поражения суставов более выражен, чем у пациентов с интермиттирующей активностью [33].

Е. Т. Н. Molenaar с соавт. [34] изучили 187 пациентов с РА, находящихся в ремиссии (по модифицированным критериям ACR (4 из 5) и DAS<1,6) и получающих терапию «стандартными» базисными БПВП. Через 2 года наблюдения клиническо-лабораторная ремиссия сохранялась у 93 пациентов, обострение зарегистрировано у 86 больных. Рентгенограммы оценивались в начале, через год и через 2 года наблюдения. Прогрессирование деструктивного процесса было обнаружено как в группе пациентов с обострением РА, так и в группе со стойкой ремиссией, хотя в группе с обострением РА прогрессирование встречалось чаще и было более выраженным ($p<0,001$ к концу исследования). У 15% пациентов со стойкой ремиссией эрозии образовались в ранее не затронутых суставах. Учитывая полученные данные, авторы выдвинули гипотезу о независимости костной деструкции от активности РА, в т.ч. синовита, и возможности включения динамики структурных изменений в критерии ремиссии РА. Подтверждает это предположение тот факт, что маркеры костной деструкции (пиридинолин, деоксипиридинолин и др.) могут оставаться повышенными в период ремиссии РА, а понижение их уровня приводит к уменьшению деструкции вне зависимости от активности заболевания [34].

В работе по определению предикторов эрозивного процесса при РА [35] показана высокая значимость уровня СРБ. В более поздней работе Е. Lindqvist с соавт. [36] показал прогностическую значимость СРБ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) на 10 летнюю перспективу наблюдения за больными. Спектр лабораторных показателей для прогноза 5 летней перспективы оказался более широким. Результаты анализа в регрессионной модели результатов наблюдения за 176 больными представлены в виде таблицы, дающей представление о влиянии факторов на деструктивный процесс в 5 и 10 летней перспективе (табл. 1).

Для изотипов РФ обнаружена корреляция начальных значений концентрации с абсолютными значениями индекса Ларсена к 5 и 10 годам наблюдения, однако результат регрессионного анализа выделяет в качестве предиктора на 5 летнюю перспективу только начальные значения IgG РФ [36]. В значительно более ранней работе по изучению

влияния изотипов РФ на активность и рентгенологическое повреждение при РА с участием 68 пациентов Eberhardt выявил определенную взаимосвязь между IgG РФ и индексом повреждения суставов (по Ларсену) через два года наблюдения. При этом им была отмечена своеобразная зависимость: высокий уровень сывороточного IgG РФ наблюдался уже после развития значительного рентгенологического прогрессирования. Концентрации IgM и IgA изотипов РФ за 2 года наблюдения значительно снижались, но значимой связи с показателями эрозивного процесса обнаружено не было, несмотря на констатацию факта взаимосвязи в ряде работ [37, 38, 39], в том числе в 10 летнем наблюдении Н. Wiska Wiloch за больными с ранним РА. Последнее исследование выявило высокую корреляционную взаимосвязь между IgA РФ, IgM РФ и рентгенологическими изменениями в суставах, наблюдаемыми через 10 лет [40].

Возможность прогноза рентгенологического прогрессирования раннего РА с использованием изотипов РФ, антител к кератину, АЦЦП и антиперинуклеарного фактора (вариант АЦЦП) была исследована J. Vencovsky [41]. В популяции 104 больных ранним РА ко 2 году наблюдения прогрессирование рентгенологических изменений суставов (по Ларсену) наблюдалось в 64% случаев. За исключением антиперинуклеарного фактора все исследуемые показатели приводили к значимому увеличению отношения шансов (odds ratio²) прогрессии деструктивного процесса, при этом значимым оказалось также наличие любого из изотипов РФ. Чувствительность определения (доля позитивных результатов среди больных с прогрессированием) рассматриваемых показателей, тем не менее, оказалась невысокой: наибольшей чувствительностью в отношении прогноза 2-летней прогрессии обладало сочетание IgM РФ и АЦЦП [41].

За последние годы было проведено большое число работ по изучению АЦЦП при РА. Начиная с 1964 г., когда был впервые описан антиперинуклеарный фактор [42] — одна из разновидностей антител к ЦЦП, было показано, что диагностическая значимость их определения может сравниться с таковой для РФ [43]. Если чувствительность АЦЦП (антитела к ЦЦП 2) в отношении диагностики РА сравнима со значениями для РФ, то их специфичность значимо превосходит таковую для РФ: 97,3% (АЦЦП 2) и 80,8% (РФ) [44]. Весьма показательное, что при выборе чувствительности равной 98,5%, как для РФ, так и для антител к ЦЦП, при адаптации тестов точного разделения (cut offs) чувствительность для РФ становится неприемлемо низкой — 12,8%, сохраняя высокое значение для АЦЦП

2 Отношение шансов (odds ratio) — определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет.

Таблица 1

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ РА ПО ДАННЫМ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА [36]

Лабораторный показатель	Значимость
Значимые факторы для 5 летней рентгенологической прогрессии (по Ларсену)	
СОЭ	Повышение СОЭ на 1 мм приводит к увеличению значений индекса Ларсена на 0,3 балла
IgA РФ	У позитивных по IgA РФ пациентов значения индекса Ларсена на 12,1 балла выше
Антитела к IL1 α	У позитивных по анти-IL1 α пациентов значения индекса Ларсена на 13,3 балла ниже
ОМПХ	Повышение ОМПХ на 1 Ед приводит к увеличению значений индекса Ларсена на 1,6 балла
Антитела к ЦЦП	У позитивных по АЦЦП пациентов значения индекса Ларсена на 14,4 балла выше
Значимые факторы для 10 летней рентгенологической прогрессии (по Ларсену)	
СРБ	Повышение СРБ на 1 мг/л приводит к увеличению значений индекса Ларсена на 0,42 балла
Антитела к ЦЦП	У позитивных по АЦЦП пациентов значения индекса Ларсена на 37 баллов выше
ОМПХ – олигомерные матриксные протеины хряща; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду	

– 73,7% [44]. Прогностическая значимость АЦЦП в отношении рентгенологической прогрессии РА тщательно анализировалась как в проспективных, так и в поперечных исследованиях. В 5 летнем проспективном исследовании на 191 больном ранним РА прогрессирование эрозивного процесса (счет эрозий по модифицированному методу Шарпа) к 3 году болезни отмечалось в 32% случаев, к 5 году в 48% [45]. Чувствительность определения АЦЦП в отношении прогноза прогрессии индекса Шарпа составила 67%, а специфичность – 56%. По результатам этой работы оказалось, что при условии отсутствия РФ наличие АЦЦП остается значимым прогностическим фактором в отношении нарастания эрозивного процесса в 5 летней перспективе. Авторы отдают предпочтение определению антител к ЦЦП в сравнении с РФ, обосновывая свой выбор высоким отношением шансов для первого показателя (3,4 и 1,2 соответственно для счета эрозий по модифицированному методу Шарпа) в отношении прогноза значимой рентгенологической прогрессии.

В масштабном поперечном исследовании на 180 больных РА с различной продолжительностью заболевания L. De Ruscke предпринял попытку выделения количественного порога концентрации АЦЦП для прогнозирования рентгенологически неблагоприятного течения РА [44]. Эта цель была обоснована крайне низкой практической значимостью результатов большинства предыдущих работ, показавших на основе дихотомического подхода, что наличие АЦЦП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом рентгенологической прогрессии РА: то есть вывод о том, что средние значения рентгенологических индексов, характеризующих нарастание повреждений, выше в группе пациентов с наличием АЦЦП. Используя метод Ларсена и гетерогенную по продолжительности заболевания популяцию, автору не удалось добиться получения приемлемой диагностической значимости определения концентрации антител к ЦЦП для диагностики 25% ухудшения значений рентгенологического индекса. Однако им было показано, что при одновременном наличии у пациента антител к ЦЦП, РФ и HLA-

DR-B1 аллелей (shared epitope) вероятность быстрого рентгенологического прогрессирования в 10 раз выше, чем у пациентов без этих маркеров.

В масштабном поперечном исследовании на 872 больных РА с продолжительностью болезни более 3 лет была продемонстрирована независимая и очень выраженная ассоциация антител к ЦЦП и РФ с тяжелым течением деструктивного процесса (по Ларсену) [46]. Обнаружение HLA-DR-B1 аллелей (shared epitope) коррелировало с тяжестью деструктивного процесса только у РФ негативных пациентов, что дало основание авторам работы выдвинуть гипотезу о непрямом характере ассоциации HLA-DR-B1 с тяжестью деструктивного процесса, зависимой от наличия антител к ЦЦП.

Весомым дополнением к решению вопроса о прогнозировании факта рентгенологической прогрессии явилась работа О. Meyer [45]. По данным, полученным на 99 больных ранним РА, не лечившихся ранее БПВП, однократное определение АЦЦП в начале наблюдения не позволяет оценить прогноз рентгенологической прогрессии РА. Скорость рентгенологического прогрессирования эрозивного процесса в группах с отсутствием АЦЦП и со снижением изначально средних концентраций антител оказалась одинакова. В случае обнаружения динамики нарастания содержания антител к ЦЦП в течение 3-х лет наблюдения появляется высокая вероятность быстрой рентгенологической прогрессии заболевания на 5 летнюю перспективу. Кроме того, при однократном определении антител к ЦЦП встречаются в 55,5% случаев, при трехкратном – в 63,6%.

Среди иных маркеров рентгенологической деструкции следует упомянуть сывороточный катепсин К, концентрация которого коррелирует со значениями индекса Ларсена у больных с длительным течением РА [47]. Участие этого протеина в патогенезе деструктивного процесса в суставах, очевидно, дает основание полагать прямую зависимость скорости рентгенологической прогрессии от содержания катепсина К в плазме крови.

Участие провоспалительных цитокинов: ФНО α (фактор некроза опухоли альфа) и ИЛ 1 (интер-

лейкин 1), в эрозивном процессе при РА подробно изучено на моделях заболевания [48], в частности, при коллаген-индуцированном артрите показана прямая зависимость интенсивности деструктивного процесса от уровня ФНО α в синовиальной оболочке. Активность ФНО α в отношении дифференцировки остеокластов реализуется по двум путям: через систему RANKL (Receptor activator NF- κ B) либо ИЛ-1-зависимым механизмом [49].

RANKL в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора стимулирует дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток. RANK — функциональный рецептор RANKL, опосредует RANKL-зависимую активацию остеокластов. OPG (Osteoprotegerin, остеопротегерин) — «ложный» растворимый рецептор RANKL, конкурентно тормозит связывание RANKL с RANK и блокирует образование остеокластов. Было показано, что концентрация RANKL в синовиальных тканях при РА значительно выше, чем при остеоартрозе и у здоровых добровольцев [50, 51]. RANKL экспрессируется на различных типах клеток, включая Т и В лимфоциты, синовиальные фибробласты, хондроциты, эндотелиальные клетки и, возможно, активированные макрофаги. Предполагается, что в синовиальных тканях при РА CD 3 лимфоциты являются одним из главных источников RANKL [52]. Многие провоспалительные цитокины, принимающие участие в патогенезе РА, индуцируют экспрессию RANKL (ФНО α , ИЛ -1, ИЛ-6, ИЛ -17, простагландин Е2), который при связывании с RANK уже через несколько дней после начала синовита вызывает образование и активацию остеокластов [53]. Таким образом, при воспалении синовиальной оболочки взаимодействие фибробластов, Т-лимфоцитов, моноцитов приводит к дифференцировке остеокластов, в результате чего возникает деструкция хряща и подлежащей кости.

Достаточно логичным выглядит представление о протективной роли аутоантител к ИЛ-1 α в отношении скорости деструктивного процесса в суставах [54]. Наблюдается двухкратная разница в частоте развития эрозирования более 30% от максимально возможных значений индекса Ларсена к 10 году заболевания при сравнении позитивных и негативных по этим антителам больных РА (20% и 40%). Более того, сероконверсия по этому антителу ассоциируется с резким увеличением скорости прогрессирования рентгенологических изменений в суставах.

Показатели усредненной по времени концентрации ИЛ-6 оказались не связанными со скоростью рентгенологического прогрессирования на протяжении трехлетнего наблюдения за больными ранним РА, несмотря на значимую корреляцию этого показателя с маркерами активности РА [55].

Недавняя работа португальских исследователей выявила зависимость между тяжестью эрозивного процесса и полиморфизмом гена промотера-ФНО α

[56]. Регулируя синтез мРНК, ФНО α -промоторная область влияет на количество синтезируемого клетками ФНО α . Выборка включала 554 больных РА. В группе пациентов с продолжительностью болезни более 10 лет удалось выявить зависимость значений модифицированного индекса Шарпа от полиморфизма в 308 позиции гена. При меньшей продолжительности заболевания зависимость не носила статистически достоверного характера. Кроме того, исследователям удалось обнаружить связь полиморфизма гена со значениями HAQ и частотой случаев ортопедических операций.

Маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани в определенной степени могут выступать предикторами скорости последующего деструктивного повреждения суставов при РА [57]. Показано, что уровень маркера деградации коллагена II-типа (C2C) и маркер обмена агрекана (CS846-эпитоп) с высокой достоверностью определяют годовой прирост суммарного значения модифицированного индекса Шарпа. Повышение концентрации C2C в плазме крови на 1 стандартное отклонение увеличивает годовой прирост модифицированного индекса Шарпа с 29% до 35% за год от предыдущего значения. Уровень маркера синтеза коллагена II типа не ассоциируется с интенсивностью рентгенологического прогрессирования РА. Следует упомянуть о постоянном поиске новых маркеров и предикторов деструкции суставов при РА. К настоящему моменту спектр возможных предикторов эрозивного процесса насчитывает более 10 маркеров, среди которых присутствует активатор урокиназы плазминогена, участвующий как в образовании плазмينا, так и в процессах повреждения тканей [58].

В работе по анализу скорости рентгенологического прогрессирования РА в 6 многоцентровых рандомизированных исследованиях БПВП было показано, что подсчитанная к моменту начала терапии скорость прогрессирования (суммарное значение модифицированного индекса Шарпа) — отношение значения индекса к длительности заболевания — является адекватным предиктором дальнейшей прогрессии на срок до 5 лет [59]. Данный вывод был сделан на основе определения линейного характера рентгенологического прогрессирования РА на протяжении 2-5 лет проведения исследований и совпадении высчитанных и наблюдаемых в перспективе значениях скорости прогрессирования. Авторами предлагается использовать высчитанные значения скорости прогрессирования к моменту начала исследования в качестве стандарта для оценки эффекта препарата при дальнейшем наблюдении.

Изучение влияния терапии на скорость рентгенологического прогрессирования РА составляет одну из основных задач клинического исследования любого современного препарата для лечения РА. Однако вопрос о том, связано ли уменьшение скорости прогрессирования с прямым действием препарата или же оно опосредовано снижением

41. Vencovsky J., Macháček S., Sedová L., et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, May, 62(5), 427-430.
42. Nienhuis R.L., Mandeme E.A. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann. Rheum. Dis.*, 1964, 23, 302-305.
43. Ridemann J.P., Munoz S., Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody testing in rheumatoid arthritis — a systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23 (suppl 39), 69-76.
44. De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E.A. et al. Rheumatoid factor and anticitrulinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1587-1593.
45. Mayer O., Labarre C., Dougados M., et al. Anticitrulinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 120-126.
46. Mewar D., Coote A., Moore D. et al. Independent associations of anti-cyclic citrulinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8, 4, 128-133.
47. Skoumal M., Haberhauer G., Kolarz G. et al. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthr. Res. Ther.*, 2005, 7, 65-70.
48. Williams R.O., Feldmann M., Maini R.N. Cartilage destruction and bone erosion in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (suppl I), 75-80.
49. Gradaigh D., Ireland D., Bord S., Compston J.E. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumor necrosis factor α , interleukin 1, and RANKL regulate osteoclasts. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 354-359.
50. Gravallese E.M., Manning C., Tsay A. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 250-258.
51. Shigeyama Y., Pap T., Kunzler P. et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2523-2530.
52. Haynes D.R. Inflammatory cell and bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthr. Res. Ther.*, 2007, 9(3), 104-109.
53. Schett G. Erosive arthritis. *Arthr. Res. Ther.*, 2007, 9 (suppl. I), S2.
54. Graudal N.A., Svenson M., Tarp U. et al. Autoantibodies against interleukin 1alpha in rheumatoid arthritis: association with long term radiographic outcome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 598-602.
55. Leeuwen M.A., Westra J., Limburg P.C. et al. Clinical significance of IL-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 674-677.
56. Fonseca J.E., Cavaleiro J., Teles J et al. Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity: sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter. *Arthr. Res. Ther.*, 2007, 4, 9(2), R37.
57. Verstappen SMM., Poole A.R., Ionescu M. et al., Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8, 31-40.
58. Slot O., Brunner N., Stephens R.W. Marker of erosive progression in RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 488-492.
59. Strand V., Landewe R., Van der Heide D. Using estimated yearly progression rates to compare radiographic data across recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61 (suppl II), ii64-ii66.
60. Schwarz E.M., Ritchlin C.T. Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthr. Res. Ther.*, 2007, 9 (suppl I), s7.
61. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 1, 26-37.
62. 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.
63. Горячев Д.В., Жорняк А.П. Чичасова Н.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние активности болезни и вида базисной терапии на скорость эрозирования при РА. Тез. III Всеросс. Конф. «Социальные аспекты ревматических заболеваний: боль — междисциплинарная проблема». *Ревматология*, 2007, 2, 104 (№55).
64. Egsmose C., Lund B., Borg G. et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 2208-2213.

Поступила 27.11.07