

Н.В. Чичасова, М.З. Каневская, Г.Р. Имамединова, Е.В. Иголкина, Е.Л. Насонов

Кафедра ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова;  
кафедра госпитальной терапии №1 1-го лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

## ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ НАЧАЛА ТЕРАПИИ БАЗИСНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

В статье по данным 15-летнего проспективного наблюдения и лечения 240 больных РА представлены отдаленные исходы заболевания. Оценка устойчивости активности болезни (стойкая ремиссия более 2 лет, рецидивирующее течение с лекарственно-обусловленными ремиссиями длительностью 6—18 мес, отсутствие ремиссий), выраженности прогрессирующей деструкции суставов, функционального состояния больных и их выживаемости проведена в зависимости от сроков назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В 1-й группе терапия БПВП начата в первые 5 мес болезни, во 2-й группе — через 6—11 мес и в 3-й группе — через 12—36 мес от дебюта РА. Лечение больных проводилось контролируемо с количественной оценкой клинических, рентгенологических параметров, функционального состояния опорно-двигательного аппарата и коррекцией терапии на этапах лечения при отсутствии надежного подавления активности РА и/или при продолжающемся появлении новых эрозий в мелких суставах. Показано, что раннее назначение БПВП при тщательном контроле за степенью подавления активности и прогрессирующей РА позволяет добиться частого развития клинико-лабораторных ремиссий, улучшить функциональный и жизненный прогноз больных.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, ремиссия, контроль

### LONG-TERM OUTCOMES IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO THE TIME AFTER THE INITIATION OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUG THERAPY

N.V. Chichasova, M.Z. Kanevskaya, G.R. Imamedinova, E.V. Igolkina, E.L. Nasonov

Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians,  
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;

Hospital Therapy Department One, Therapeutics Faculty One, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Contact:** Natalya Vladimirovna Chichasova [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

The paper presents the long-term outcomes of rheumatoid arthritis (RA) according to the data of a 15-year prospective follow-up and treatment in 240 patients with the disease. Disease activity resistance (stable remission of more than 2 years, a recurring course with drug-induced remissions of 6—18 months, or no remissions), the degree of joint destruction progression, the functional state of patients and their survival were assessed in relation to the time of use of basic anti-inflammatory drugs (BAIDs). In groups 1, 2, and 3, BAID therapy was initiated within the first 5 months of RA, 6—11 and 12—36 months after its onset, respectively. The treatment was monitored, by estimating clinical and X-ray parameters, the functional state of the locomotor apparatus and by correcting the therapy at its stages in the absence of reliable suppression of RA activity and/or with the continuing emergence of new erosions in small joints. The early use of BAIDs under meticulous control of the degree of RA activity suppression and RA progression were shown to frequently achieve clinical and laboratory remissions and to improve functional and life prognosis in the patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory drugs, remission, monitoring

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых тяжелых заболеваний человека, в основе которого лежит выраженное воспаление с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, характеризующееся многолетним персистированием синовита и постепенным разрушением структур суставов и периартикулярных тканей. В течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становятся инвалидами [1—4]. Кроме того, многие авторы сообщают, что РА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет [5, 6], хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционной [7, 8]. РА — болезнь с неизвещной этиологией, чрезвычайно сложным многокомпонентным патогенезом, в связи с чем лечение больных в течение многих лет осуществлялась, по сути, эмпирически. В терапии РА использовались лекарственные средства, созданные для лечения инфекционных (аминохинолиновые препараты, соли золота), онкологических

(цитостатики) заболеваний, гепатолентикулярной дегенерации (D-пеницилламин). За предыдущее столетие только 2 препарата были созданы специально для лечения РА — сульфасалазин (СС) и ауранафин (Ау), а недавно еще один — лефлуномид (Арава). В последние годы появилось новое поколение лекарств, специфично воздействующих на отдельные компоненты патогенеза РА, — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) и других провоспалительных цитокинов. Эти средства обычно демонстрируют быстрый и выраженный клинико-лабораторный эффект, однако известные к настоящему времени препараты (инфликсимаб, этанерцепт, анакинра и др.) блокируют провоспалительные продукты патологически работающих клеток, поэтому их эффект проявляется, как правило, только в период лечения. Кроме того, высокая стоимость биологических агентов лимитирует их широкое применение.

Основными препаратами, используемыми в лечении РА, являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [9]. Несмотря на большой накопленный опыт их применения, до сих пор дискутируются как проблемы выбора препарата, так и вопрос выработки терапевтической стратегии их применения — последовательная монотерапия или комбинация БПВП.

**Цель** данного исследования: оценить основные исходы РА в течение 15-летнего проспективного наблюдения и лечения БПВП в зависимости от сроков начала терапии ими.

#### Материал и методы

В исследование включены 240 больных достоверным РА (критерии ACR, 1987), взятых под наблюдение в период с 1974 по 1993 г. при длительности болезни от нескольких месяцев до 3 лет. Срок проспективного наблюдения составил не менее 15 лет (максимально 32 года). Наблюдение и лечение больных осуществлялось по единым принципам и с использованием одинаковой методики оценки параметров болезни на кафедре госпитальной терапии №1 1-го лечебного факультета и на кафедре ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от длительности РА к моменту назначения первого БПВП. Пациентам 1-й группы ( $n=62$ ) БПВП были назначены при давности РА менее 6 мес, пациентам 2-й группы ( $n=72$ ) — при давности РА 6—11 мес и больным 3-й группы ( $n=106$ ) — при давности РА 12—36 мес. Всем больным проводилась контролируемая терапия БПВП с оценкой на каждом этапе лечения параметров активности и прогрессирования РА. Каждые 1—6 мес регистрировались количественные параметры суставного синдрома (суставной индекс Ричи, индекс припухлости, число болезненных и припухших суставов, продолжительность утренней скованности); функционального состояния опорно-двигательного аппарата (тесты Ли, Кейтеля, Treuchaft), оценивался функциональный класс (ФК). Каждые 6—24 мес оценивались параметры, отражающие прогрессирование болезни: выраженность деструкции в суставах кистей и стоп (модифицированный нами метод Sharp) [2], в крупных суставах (метод Larsen) [10], структурно-анатомические изменения периартикулярных тка-

ней (метод Treuchaft) [11]. На всех этапах наблюдения оценивали наличие и выраженность внесуставных проявлений РА с использованием клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных методов. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям ACR (1995, 1997) [12]. Выраженность эффекта оценивалась по наименьшему проценту улучшения параметров; таким образом, при 70% улучшении степень уменьшения отдельных параметров была не меньше этого уровня. За отсутствие эффекта мы принимали улучшение по критериям ACR менее чем на 30%, так как ранее нами было показано, что 20% улучшение по критериям ACR не коррелирует с замедлением деструкции суставов [13].

В лечении больных использовались преимущественно алкилирующие цитостатики (хлорамбуцил, циклофосфамид, проспидин), цитостатики из группы антиметаболитов (азатиоприн, метотрексат, лефлуномид), парентеральные (кризанол, тауредон, миокризин) и пероральные (ауронофин — ридаура, ауопан) препараты золота, D-пеницилламин, редко — циклоспорин А, левамизол, аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил). Препараты назначались в диапазоне общепринятых доз для лечения РА [2, 14]. В каждом случае при возможности проводился индивидуальный подбор наиболее эффективной и переносимой дозы БПВП. Мониторинг проводился с учетом известных данных о спектре переносимости препарата и сроках развития эффекта. Все больные обучались контролю переносимости того или иного лекарственного средства (ЛС). Окончательная отмена препарата производилась либо при развитии побочных реакций, либо при отсутствии клинико-лабораторного эффекта с учетом известных сроков его развития, в среднем через 3—8 мес от начала лечения, а также при развитии клинико-лабораторной ремиссии. Появление новых эрозий в первые 6 мес лечения не являлось поводом для смены БПВП, так как замедление деструктивного процесса в суставах обычно наблюдается на фоне многомесячного подавления активности воспаления. При возникновении новых эрозий через 12 мес эффективного по клинико-лабораторным параметрам лечения или при сохранении выраженности (либо появлении новых) внесуставных проявлений решался вопрос о кор-

Таблица 1

*Клиническая характеристика 3 групп больных к началу наблюдения*

Параметр	Группа		
	1-я ( $n=62$ )	2-я ( $n=72$ )	3-я ( $n=106$ )
Длительность РА (мес) к началу базисной терапии ( $M \pm \sigma$ )	2,7 $\pm$ 1,3	8,43 $\pm$ 1,6	24,08 $\pm$ 6,25
Возраст (годы) на момент дебюта РА ( $M \pm \sigma$ )	41,8 $\pm$ 14,8	43,2 $\pm$ 13,7	45,3 $\pm$ 13,6
Активность РА (% от числа больных) к началу базисной терапии			
I ст.	15	18	14
II ст.	52	42	48
III ст.	33	40	38
Серопозитивность по РФ (% от числа больных)	60	82	77
ФК (% от числа больных)			
I	11	10	21
II	45	39	49
III	49	41	22
IV	8	10	8

рекции терапии (увеличение дозы или комбинация БПВП). У ряда больных при этом учитывалась и выраженность морфологических проявлений синовита [15]. В зависимости от вида БПВП коррекция терапии могла означать увеличение его суточной дозы, изменение ритма назначения или присоединение другого БПВП. При развитии симптомов непереносимости, обуславливающих необходимость отмены препарата, интервал до назначения другого БПВП зависел от длительности побочных проявлений и достигал 5 мес. Новый препарат назначался только при условии полного исчезновения клинических или лабораторных проявлений реакции непереносимости. При активном течении РА с начала 80-х годов XX в. всем больным раз в 1–2 года проводилось морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки десны, двенадцатиперстной кишки или желудка (а в последние годы и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки) для выявления отложения масс амилоида. При выявлении вторичного амилоидоза всем пациентам назначался колхицин в дозе 2 мг/сут пожизненно, обычно в сочетании с алкилирующими цитостатиками (хлорамбуцил).

Оценка отдаленных исходов включала в себя анализ устойчивости активности РА (стойкая ремиссия более 2 лет, рецидивирующее течение с лекарственно-обусловленными ремиссиями длительностью 6–18 мес, отсутствие ремиссий), выраженность деструктивного процесса в суставах, степень утраты функциональных возможностей больных, а также летальность и причины смерти больных.

Клиническая характеристика 3 групп больных к началу базисной терапии представлена в табл. 1. Во всех группах преобладали женщины: 58 человек (1-я группа), 42 человека (2-я группа) и 77 человек (3-я группа), серопозитивные по ревматоидному фактору. Как видно из табл. 1, больные одинаково распределились по степени активности РА [16]. К началу наблюдения в каждой группе преобладали пациенты с II–III степенями активности. При этом часто регистрировались лихорадка (до фебрильных цифр), снижение массы тела, анемия, лимфоаденопатия: у 60 % больных 1-й группы, 43% больных 2-й группы и 40% больных 3-й группы.

Даже при малой длительности РА больных 1-й группы у них были выявлены кожный васкулит (дигитальные некрозы, язва голени) и нейропатия у 8% пациентов, поражение легких (диффузный интер-

стициальный фиброз легких) у 3% больных, поражение почек у 3% больных, серозиты у 8% пациентов. Во 2-й и 3-й группах внесуставные проявления выявлялись чаще: проявления кожного васкулита и нейропатия соответственно у 11 и 15% больных, поражение легких — у 21 и 26%, поражение почек — у 12,5 и 13%, серозиты — у 8 и 5% пациентов. Ревматоидные узелки были у 14,5; 11 и 15% больных 1, 2 и 3-й групп. В табл. 2 представлена выраженность количественных параметров поражения суставов, СОЭ, функциональных индексов Ли и Кейтеля к началу наблюдения и лечения, которые достоверно не различались у больных 3 групп. Уже в первые 5 мес РА у 9,8% больных выявлены эрозии в суставах кистей и стоп, во втором полугодии болезни эрозии выявлены у 30% больных, а при давности РА 12–36 мес — почти у поло-

Таблица 2

*Параметры суставного синдрома и деструкции суставов к началу базисной терапии,  $M \pm \sigma$  (минимальное и максимальное значения)*

Параметр	Сроки назначения базисной терапии		
	<6 мес (n=62)	6–11 мес (n=72)	12–36 мес (n=106)
Число БС	24,7±16,5 (3–66)	26,1±15,5 (4–66)	30,6±16,29 (3–64)
Суставной индекс Ричи	40,8±27,55 (5–122)	43,3±31,57 (5–118)	47,6±38,9 (5–122)
СОЭ, мм/ч	38,3±16,35 (6–73)	39,6±18,43 (7–66)	42,7±17,01 (16–62)
Функциональный индекс Ли	10,89±7,36 (1–34)	13,26±6,78 (4–32)	12,2±6,72 (4–34)
Функциональный индекс Кейтеля	16,8±12,85 (6–59)	20,5±16,33 (2–51)	22,7±13,36 (4–48)
Процент больных с эрозиями	9,8	30	46,6
Число эрозий	0,49±1,29	3,3±0,16	15,1±4,2*

\* $p < 0,01$  по сравнению с 1-й и 2-й группами.

Таблица 3

*Эффект терапии по критериям ACR (1997), % от числа больных*

Срок начала базисной терапии	Эффект терапии по критериям ACR			
	70%	50%	30%	<30% (без эффекта)
Через 5 лет РА				
<6 мес (n=62)	65	8	10	17
6–11 мес (n=72)	52	20	11	17
12–36 мес (n=106)	40	28	19	13
Через 10 лет РА				
<6 мес (n=61)	62	14	2	22
6–11 мес (n=70)	36	21	10	33
12–36 мес (n=96)	47	22	15	16
Через 15 лет РА				
<6 мес (n=56)	60	13	20	7
6–11 мес (n=66)	50	31	13	6
12–36 мес (n=85)	53	29	6	12

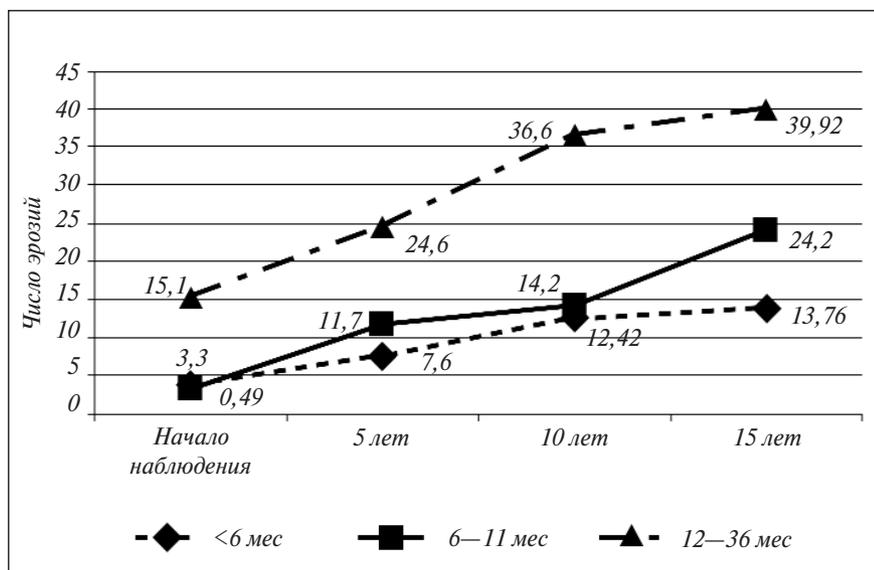


Рис. 1. Среднее число эрозий через 5, 10 и 15 лет от развития РА в зависимости от сроков начала терапии БПВП

Таблица 4

Распределение больных по ФК в зависимости от сроков начала базисной терапии (% от числа больных).

Срок начала базисной терапии	ФК			
	I	II	III	IV
Через 5 лет РА				
<6 мес (n=62)	65	20	15	—
6–11 мес (n=72)	50	30	20	—
12–36 мес (n=106)	56	33	11	—
Через 10 лет РА				
<6 мес (n=61)	63	24	13	—
6–11 мес (n=70)	42	37	21	—
12–36 мес (n=96)	38	39	27	—
Через 15 лет РА				
<6 мес (n=56)	60	33	7	—
6–11 мес (n=66)	50	33	17	—
12–36 мес (n=85)	31	43	19	7%

вины больных (46,6%). Соответственно отмечено и достоверно большее среднее число эрозий у больных 3-й группы по сравнению с числом эрозий у больных, обследованных в первый год РА.

**Результаты исследования**

Общая эффективность терапии у 240 больных РА по критериям ACR представлена в табл. 3. Из ее данных видно, что при постоянном контроле выраженности противовоспалительного эффекта терапии достоверных различий в общей эффективности лечения через 5, 10 и 15 лет РА не отмечено. Несколько большее число больных с 70% улучшением было в группе самого раннего назначения БПВП (60–62%) по сравнению со 2-й и 3-й

группами. Однако, учитывая большой срок наблюдения и лечения (15 лет), данные по динамике параметров активности РА не вполне отражают противовоспалительные возможности БПВП. При фиксированных сроках оценки параметров (через 5, 10 и 15 лет) у ряда больных именно в эти сроки может отмечаться временная активация болезни (потеря эффекта, вынужденный перерыв в лечении из-за развития побочной реакции или отсутствия препарата в аптечной сети и пр.), а у других, напротив, развитие ремиссии. Представляется, что оценка необратимых изменений, а именно выраженности деструкции суставов, и функциональное состояние больных в большей степени отражают истинную эффективность многолетней терапии БПВП.

На рис. 1 представлена динамика числа эрозий в суставах кистей и стоп в 3 группах больных. Минимальное увеличение среднего числа эрозий отмечалось при назначении БПВП в сроки до 6 мес от начала РА: соответственно через 5, 10 и 15 лет — 7,6±3,12; 12,42±7,84; 13,76±10,53. При назначении базисных препаратов во втором полугодии от начала РА количество эрозий до 10 лет болезни несколько выше, чем в первой группе (p>0,05), и только к 15 годам различие в выраженности деструкции мелких суставов становится близким к достоверному (p=0,048). Задержка с назначением БПВП до 1–3 лет от начала болезни приводит к заметно более выраженному увеличению числа эрозий в анализируемые сроки, соответственно 24,6±16,81; 36,6±19,22 и 39,02±24,6 (между 1-й и 3-й группами на всех этапах p<0,01).

Распределение больных по ФК представлено в табл. 4. Среди больных, начавших терапию БПВП в первый год болезни, в сроки до 15 лет РА не зарегистрировано снижения функциональной способности, соответствующего IV ФК. Кроме того, оказалось, что к 5-му году РА распределение по ФК не зависело от сроков назначения БПВП и было сопоставимо во всех 3 группах пациентов. К 10 годам РА в 3-й группе больных наиболее часто отмечался III ФК (27%) по сравнению с 1-й группой (13%, p<0,05), а к 15 годам РА именно в 3-й группе у 7% больных изменения соответствовали IV ФК. Ранее мы сообщали, что примерно у 10–12% больных развивается крайне неблагоприятный вариант РА с множественной неэффективностью или непереносимостью БПВП [17]. При морфологическом исследовании синовиальной оболочки коленных суста-

вов еще до первого назначения БПВП именно в этой группе больных отмечались ранняя хронизация синовита (даже при сроке болезни 3 нед), преобладание выраженности Т-клеточной и макрофагальной инфильтрации, пролиферативных морфологических признаков над выраженностью В-клеточной инфильтрации и экссудативных проявлений в синовиальной мембране [17]. Относительно раннее назначение БПВП больным 3-й группы и кропотливая контролируемая терапия позволили несколько уменьшить долю тяжелого варианта РА до 7%, хотя отсутствие функциональных нарушений в этой группе отмечено лишь у 31% пациентов. При начале базисной терапии в сроки до 6 мес и через 15 лет функциональные изменения отсутствовали (I ФК) у 60% больных, II ФК зарегистрирован у 33% больных и только 7% пациентов этой группы утратили трудоспособность (III ФК).

Очевидно, что функциональная способность больных зависит и от выраженности воспаления, и от развития анатомических необратимых разрушений суставов. К началу наблюдения и лечения у 22–49% больных каждой группы регистрировался III ФК, а еще у 8–10% больных — IV ФК, что определялось исходно высокой степенью активности воспаления. По мере купирования активности болезни функциональное состояние больных на ранних этапах РА улучшается. Но к 10–15 годам РА функциональное состояние больных не только отражает активность РА в настоящий момент, но и в большой мере зависит от степени необратимых изменений мелких и крупных суставов [3, 4]. Таким образом, III ФК больного на этом этапе отражает стойкую утрату способности к непрофессиональной и профессиональной деятельности, а IV ФК — стойкую утрату способности к самообслуживанию. Подтверждением того, что задержка с назначением БПВП приводит к невозможности восстановления утраченной функции, может служить динамика теста Кейтеля (рис. 2), который в большей степени отражает прогрессирование болезни, чем тест Ли, преимущественно зависящий от активности воспаления суставов [11]. Видно, что в 1-й группе наибольшая величина теста Кейтеля была в начале наблюдения и лечения, а далее она сохранялась стойко низкой, во 2-й и 3-й группах через 5 лет лечения отмечалась небольшая положительная динамика величины этого теста, а далее она, возрастая, сохранялась без положительной динамики до конца исследования.

Достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии при РА является основной целью лечения. Мы

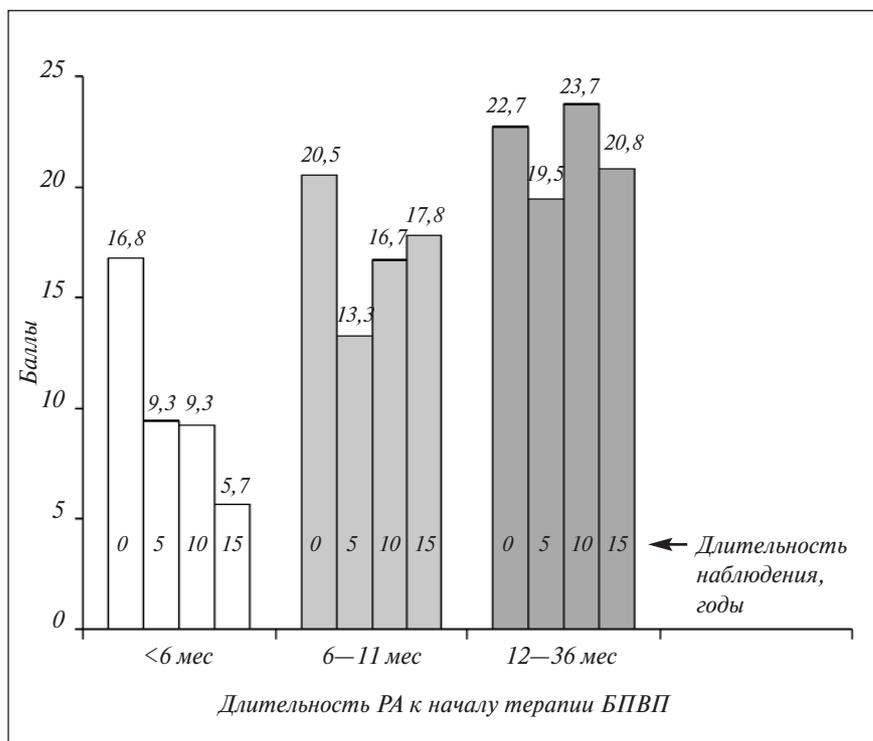


Рис. 2. Динамика показателей теста Кейтеля

Таблица 5

Частота развития ремиссий длительностью более 2 лет в зависимости от срока назначения базисной терапии (% от числа больных)

Сроки назначения базисной терапии	Время от начала РА		
	5 лет	10 лет	15 лет
<6 мес	39 (n=62)	49 (n=61)	59 (n=56)
6–11 мес	26 (n=72)	24 (n=70)	12,5 (n=66)
12–36 мес	11 (n=106)	17 (n=96)	23 (n=85)

проанализировали частоту развития ремиссий, соответствующих критериям ACR, длительностью не менее 2 лет (при отмене БПВП и симптоматической терапии) в 3 группах больных (табл. 5). Наибольшая частота длительных ремиссий отмечена в группе больных, получавших БПВП с первых 5 мес от начала РА, причем частота ремиссий нарастала с увеличением сроков наблюдения от 5 до 15 лет и к концу наблюдения зарегистрирована у 59% больных. При назначении БПВП в более поздние сроки частота развития ремиссий была явно меньше, статистически различаясь между 1-й и 2-й группами больных через 10 и 15 лет болезни ( $p < 0,01$  и  $0,001$  соответственно) и между 1-й и 3-й группами на всех сроках болезни ( $p < 0,01–0,001$ ).

Среди начавших наблюдаться 240 больных за 15 лет умерли 3 больных из 1-й группы, 9 — из 2-й и 12 больных из 3-й группы (всего 24 пациента). Однако истинная продолжительность наблюдения больных к настоящему времени достигает 32 лет (в среднем  $21,4 \pm 7,9$  года), и мы решили представить причины смерти всех пациентов, находившихся под нашим длительным наблюдением. В 1-й группе за весь период из 62 человек умерли 4,

во 2-й — 11 из 72 пациентов и в 3-й — 23 пациента из 106 (рис. 3). Хотя, по наблюдениям многих авторов, выживаемость при РА меньше, чем в популяции, примерно на 10 лет [5, 6, 18], средний возраст наших больных к моменту смерти был сопоставим с популяционным (и даже выше): в 1-й группе —  $69,8 \pm 7,4$  года, во 2-й —  $72,9 \pm 6,9$  года и в 3-й —  $68,4 \pm 2,0$  года. Несмотря на постоянный прием препаратов, обладающих определенной токсичностью, продолжительность жизни пациентов с РА при лечении с постоянным контролем подавления активности и прогрессирования болезни, а также тщательным мониторингом переносимости терапии, может быть существенно увеличена.

Независимо от сроков назначения БПВП, контролируемое лечение позволяет увеличить выживаемость больных до популяционного уровня, что было показано и в наших предыдущих работах [19].

Причины смерти больных представлены в табл. 6. Наиболее частой верифицированной причиной смерти (в 35—50% случаев) были сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на постоянную терапию БПВП, ориентированную на подавление активности РА. Эти данные свидетельствуют о том, что поиск более активных фармакологических средств и разработка более рациональных программ лечения РА не утрачивают своей актуальности.

#### Обсуждение

Оценка возможности влияния различных БПВП на течение и исходы РА активно изучается. Несмотря на внедрение в практику ГИБП, сохраняется интерес к изучению возможностей классических БПВП влиять на активность и прогрессирование РА. В контролируемых исследованиях оценивалась в сравнительном аспекте эффективность монотерапии метотрексатом (МТ), сульфасалазином (СС), антималярийными препаратами, циклоспорином А, лефлуномидом и их комбинацией (ис-

следования CIMESTRA [20], TICORA [21, 22], BeST [23], FIN-RACo [24, 25], MASCOT [26], CAMERA [27, 28] и др.). В некоторых из них было показано, что через 6, 12 и 24 мес клинический эффект был более выражен при использовании комбинации БПВП (при стратегии либо «step-up», либо «step-down») [24, 26, 29—33]. По данным других авторов [34, 35], не было отмечено достоверных отличий во влиянии на показатели активности монотерапии или комбинации БПВП. При продлении срока исследований (до 5 лет) преимуществ во влиянии на активность РА комбинации БПВП перед монотерапией не отмечено [20, 33, 34]. Оценка рентгенологических изменений через 1—2 года не выявила преимуществ комбинированного лечения в исследовании MASCOT [26], а комбинация циклоспорина А и МТ в 2 исследованиях через 6 [36] и 12 [37] мес в большей степени подавляла прогрессирование деструкции суставов, чем монотерапия МТ. В исследовании FIN-RACo изменение счета Ларсена было достоверно меньше при использовании комбинации БПВП через 2 года, но через 5 лет достоверных различий между комбинированной терапией и монотерапией уже не отмечалось. Чрезвычайно интересные данные были получены в результате исследования TICORA [21, 22], которое сравнило результаты 18-месячного лечения 2 групп больных РА: в 1-й группе лечение проводилось со строгим ежемесячным контролем изменения активности РА по DAS («tight»-контроль) и в соответствии с динамикой DAS корректировалась терапия («интенсивная» группа). Во 2-й группе лечение проводилось «рутинным способом» без такого жесткого контроля. К концу исследования ремиссия была достигнута у 65% больных 1-й группы и только у 16% больных 2-й группы. Увеличение числа эрозий было меньше в 1-й группе. Контролируемое лечение («интенсивная» группа) сопровождалось более частой коррекцией терапевтической тактики (использование комбинации БПВП, эскалация их дозы, использование внутрисуставных введений глюкокортикоидов). Авторы при анализе этих результатов пришли к выводу, что контроль за лечением обеспечивает наилучшие результаты вне зависимости от выбора БПВП. Такой же вывод сделали J.M. Albers и соавт. [38] при оценке результатов 4 различных режимов применения БПВП: жесткий контроль за успешностью лечения обеспечивает сходные результаты терапии различными БПВП. При оценке лечения МТ пациентов с ранним РА (длительность болезни <1 года) в исследовании CAMERA [27, 28] также сделан вывод, что строгий ежемесячный контроль динамики активности болезни («tight»-контроль) и своевременная коррекция терапии позволяют добиться достоверно лучшего результата за период 2-летнего наблюдения. Так, в группе интенсивного контроля ( $n=76$ ) частота ремиссий составила 50%, а при рутинном спо-

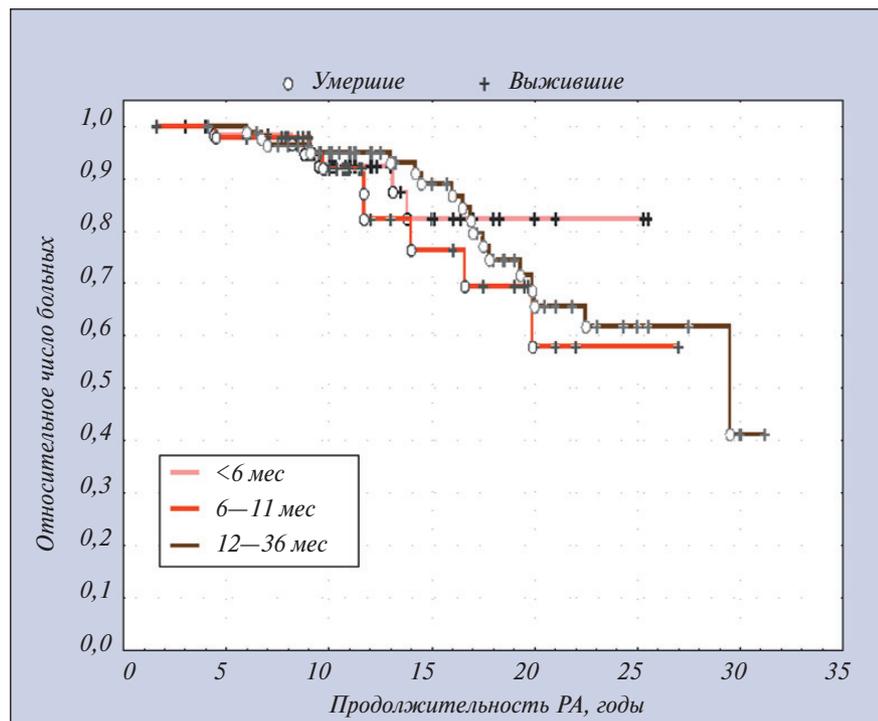


Рис. 3. Выживаемость больных РА в зависимости от срока назначения терапии БПВП (метод Каплан—Майера)

сследования CIMESTRA [20], TICORA [21, 22], BeST [23], FIN-RACo [24, 25], MASCOT [26], CAMERA [27, 28] и др.). В некоторых из них было показано, что через 6, 12 и 24 мес клинический эффект был более выражен при использовании комбинации БПВП (при стратегии либо «step-up», либо «step-down») [24, 26, 29—33]. По данным других авторов [34, 35], не было отмечено достоверных отличий во влиянии на показатели активности монотерапии или комбинации БПВП. При продлении срока исследований (до 5 лет) преимуществ во влиянии на активность РА комбинации БПВП перед монотерапией не отмечено [20, 33, 34]. Оценка рентгенологических изменений через 1—2 года не выявила преимуществ комбинированного лечения в исследовании MASCOT [26], а комбинация циклоспорина А и МТ в 2 исследованиях через 6 [36] и 12 [37] мес в большей степени подавляла прогрессирование деструкции суставов, чем монотерапия МТ. В исследовании FIN-RACo изменение счета Ларсена было достоверно меньше при использовании комбинации БПВП через 2 года, но через 5 лет достоверных различий между комбинированной терапией и монотерапией уже не отмечалось. Чрезвычайно интересные данные были получены в результате исследования TICORA [21, 22], которое сравнило результаты 18-месячного лечения 2 групп больных РА: в 1-й группе лечение проводилось со строгим ежемесячным контролем изменения активности РА по DAS («tight»-контроль) и в соответствии с динамикой DAS корректировалась терапия («интенсивная» группа). Во 2-й группе лечение проводилось «рутинным способом» без такого жесткого контроля. К концу исследования ремиссия была достигнута у 65% больных 1-й группы и только у 16% больных 2-й группы. Увеличение числа эрозий было меньше в 1-й группе. Контролируемое лечение («интенсивная» группа) сопровождалось более частой коррекцией терапевтической тактики (использование комбинации БПВП, эскалация их дозы, использование внутрисуставных введений глюкокортикоидов). Авторы при анализе этих результатов пришли к выводу, что контроль за лечением обеспечивает наилучшие результаты вне зависимости от выбора БПВП. Такой же вывод сделали J.M. Albers и соавт. [38] при оценке результатов 4 различных режимов применения БПВП: жесткий контроль за успешностью лечения обеспечивает сходные результаты терапии различными БПВП. При оценке лечения МТ пациентов с ранним РА (длительность болезни <1 года) в исследовании CAMERA [27, 28] также сделан вывод, что строгий ежемесячный контроль динамики активности болезни («tight»-контроль) и своевременная коррекция терапии позволяют добиться достоверно лучшего результата за период 2-летнего наблюдения. Так, в группе интенсивного контроля ( $n=76$ ) частота ремиссий составила 50%, а при рутинном спо-

Таблица 6

Причины смерти 38 больных РА, умерших за период длительного проспективного наблюдения (до 32 лет)

<6 мес	Начало базисной терапии при длительности РА	
	6—11 мес	12—36 мес
При длительности РА ≤15 лет		
Острое нарушение мозгового кровообращения — 1	Острая сердечно-сосудистая недостаточность — 2, острый инфаркт миокарда — 2	Острая сердечно-сосудистая недостаточность — 2
Острый инфаркт миокарда — 1	Прободная язва толстой кишки — 1	Острое нарушение мозгового кровообращения — 1
Сепсис — 1	Рак желудка — 1, рак головки поджелудочной железы — 1	Рак легкого — 1, матки — 1, прямой кишки — 1, острый миелобластный лейкоз — 1
	ИБС с нарушениями ритма (фибрилляция желудочков) — 1	Гипогликемическое состояние при сахарном диабете — 1
	Агранулоцитоз — 1	Желчный перитонит — 1
		Неизвестная причина — 2
		Желудочно-кишечное кровотечение — 1
При длительности РА >15 лет		
Острый инфаркт миокарда — 1	ХПН (вторичный амилоидоз) — 1	Острое нарушение мозгового кровообращения — 2
	Острый инфаркт миокарда — 1	Острый инфаркт миокарда — 3
		ХПН (вторичный амилоидоз) — 1
		Рак желудка — 1, рак легких — 2, рак молочной железы — 1
		Неизвестная причина — 1
Всего — 4	Всего — 11	Всего — 23

собе лечения ( $n=55$ ) — 37% ( $p=0,03$ ) [38]. Эти данные подтверждают и наше мнение, основанное на результатах более длительного открытого исследования эффективности базисной терапии у 240 больных: улучшение функционального, рентгенологического и жизненного исходов РА зависит не только от сроков начала лечения, но и от степени тщательности постоянного контроля за ходом лечения. Сформулированные J.W. Vrijlma и M.E. Weinblatt [27] принципы контролируемого лечения по сути совпадают с нашими принципами проведения терапии БПВП при РА, внедренными нами в практику начиная с 70-х годов прошлого века. Зарубежные авторы [27] считают, что элементами жесткого контроля («tight»-контроль) являются:

1) необходимость частых осмотров больных для своевременной коррекции терапии;

2) констатация улучшения (по мнению больного или врача) не является достаточным результатом лечения, цель терапии — достижение низкой активности, предпочтительнее — ремиссии;

3) следует максимально объективизировать оценку активности; впечатления врача или больного не являются ориентирами при оценке эффекта терапии; необходимо опираться на объективную оценку различных параметров активности, таких как количество пораженных суставов, оценка активности по ВАШ, острофазовые тесты крови;

4) следует скрупулезно оценивать результат терапии: например, DAS 28=2,7 не то же самое, что DAS 28=2,6 (критерий ремиссии); это означает, что надо корригировать (наращивать) терапию, стремясь к достижению ремиссии;

5) пациента следует осматривать часто, пока активность болезни не будет находиться под контролем.

Именно таким способом и проводилось лечение больных нашей группы. Такой подход позволяет быстро реагировать на развитие недостаточного эффекта (или его отсутствие, уменьшение), на сохранение рентгенологического прогрессирования, а также на развитие реакций непереносимости или осложнений болезни. Результатом контролируемой терапии РА явилось сохранение функциональной способности у большинства больных нашей когорты: даже через 15 лет болезни I—II ФК отмечены у 93% больных 1-й группы, у 83% больных 2-й группы и у 74% больных 3-й группы.

Улучшение исходов РА, т. е. увеличение частоты продолжительных ремиссий, максимальное снижение активности заболевания при подавлении либо замедлении его прогрессирования, может обеспечиваться ранним назначением агрессивной терапии БПВП, проводимой под тщательным контролем специалиста-ревматолога, при сотрудничестве врача и пациента и высокой степени мотивации для пациента в сохранении качества жизни.

1. Балабанова Р.М. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. М., 1997;257—94.
2. Крель А.А., Каневская М.З., Болотин Е.В., Чичасова Н.В. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. I. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. *Вопр ревм* 1981;3:11—5.
3. Wolfe F., Hawley D.J. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability; a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheum* 1998;25:2108—17.
4. Drossaers-Bekker K.W., de Buck M., van Zeben et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *J Rheum* 1999;42:1854—60.
5. Goodson N., Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61:955—6.
6. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheum* 2002;20:123—7.
7. Kroot E.J.A., van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954—8.
8. Kanevskaya M.Z., Chichasova N.V. Treatment of early rheumatoid arthritis: influence on parameters of activity and progression in long-term prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;672(Suppl. 1):179 (Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2003, Abstracts).
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под общ. ред. В.А. Насоновой и Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2003;506 с.
10. Larsen A. Radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1975;4(4):225—33.
11. Болотин, Е.В., Крель А.А., Александрова Е.Г. и др. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его эволюцию. IV. Методы оценки структурно-анатомических повреждений параартикулярных тканей кисти и функциональной способности больных. *Вопр ревм* 1982;4:23—7.
12. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:727—35.
13. Имаметдинова Г.Р. Оценка эффективности и переносимости метотрексата и его комбинаций с плаквенилом и циклоспорином А (сандиммун) у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1998;24 с.
14. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Характеристика основных базисных средств, применяемых в лечении ревматоидного артрита. Тула, 1987;39 с.
15. Шехтер А.Б., Крель А.А., Чичасова Н.В. Клинико-морфологические сопоставления при различных вариантах ревматоидного артрита (по данным пункционных биопсий синовиальной оболочки). *Тер арх* 1985;8:90—100.
16. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. *Клин ревматол* 1978;9:3—7.
17. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: клинико-морфологические и клинико-лабораторные сопоставления, прогноз: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000;303 с.
18. Scott D. (ed.). Text book of rheumatology. San-Francisco, Toronto, 1999.
19. Каневская М.З. Исходы ревматоидного артрита — значение раннего назначения базисной терапии. *Науч-практич ревматол* 2000;4:54.
20. Maillefert J.F., Combe B., Goupille P. et al. Long-term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five-year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:764—6.
21. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263—9.
22. Porter D. Targeting persistent disease activity in early RA: a commentary on the TICORA trial. *Int J Adv Rheum* 2005;3:2—6.
23. Goecor-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomised, controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3381—90.
24. Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single drug in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo Group. *Lancet* 1999;353:1568—73.
25. Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from FIN-RACo study. *Arthr Rheum* 2004;50:2072—81.
26. Capell H., Madhok R., Porter D. et al. Combination therapy with sulphasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in rheumatoid arthritis (RA) patients with a suboptimal response to sulphasalazine: result from the double-blind placebo controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235—41.
27. Bijlsma J.W., Weinblatt M.E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1409—10.
28. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443—9.
29. Haagsma C.J., van Riel P.L., de Jong A.J., van de Putte L.B. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *J Rheum* 1994;33:1049—55.
30. Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220—5.
31. Stein M., Pincus T., Yocum D. et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. An open-label extension study. *Arthr Rheum* 1997;40:1843—51.
32. Kremer J., Genovese M., Cannon G. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2002;137:726—33.
33. Kremer J., Genovese M., Cannon G. et al. Combination leflunomide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing methotrexate therapy: open label extension of a randomised, double-blind placebo controlled trial. *J Rheum* 2004;31:1521—31.
34. Haagsma C.J., van Riel P.L., de Jong A.J., van de Putte L.B. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheum* 1997;36:1082—8.
35. Hider S.L., Silman A.J., Bunn D. et al. Comparing the long term clinical outcome between methotrexate and sulphasalazine prescribed as the first disease modifying antirheumatic drugs in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*, published online 15 March 2006.
36. Garards A., Landewe R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporine A monotherapy versus cyclosporine A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291—6.
37. Marchesoni A., Battafarano N., Arregghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomised controlled study comparing the combination of cyclosporine A and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology* 2003;42:1545—9.
38. Albers J.M., Paimela L., Kurki P. et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453—8.

Поступила 25.02.09