

О.Ю. Вакуленко, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Ольга Юрьевна Вакуленко vakulenolga@yandex.ru

Contact: Olga Yuryevna Vakulenko vakulenolga@yandex.ru

Ревматические заболевания относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Они могут быстро приводить к инвалидности, а нередко и к уменьшению продолжительности жизни пациентов. Заметное место среди них занимает ревматоидный артрит (РА). Его распространенность составляет 0,5–1,5% среди взрослого населения [1], а экономические потери приближаются к таковым при ишемической болезни сердца. Социальная значимость РА, так же как и других хронических ревматических заболеваний суставов, во многом определяется его негативным влиянием на функциональные возможности и трудоспособность больных.

Для пациентов, страдающих РА, характерно прогрессирующее поражение суставов с выраженным ограничением способности выполнения профессиональной и домашней деятельности, а в тяжелых случаях — и возможности самообслуживания. Трудно оценить ущерб, наносимый этим заболеванием обществу за счет ранней инвалидизации пациентов, которая, при отсутствии своевременной начатой активной терапии, может наступать в первые 5 лет от дебюта заболевания. У значительного числа больных наблюдаются различные внесуставные проявления, ускоренное развитие атеросклероза, увеличение частоты инфекций и других сопутствующих болезней.

Одной из характерных черт РА является прогрессирование деструктивных изменений суставов. Наличие и степень деструкции традиционно определяют с помощью рентгенографии, которая представляет собой «золотой стандарт» в оценке степени и скорости прогрессирования РА и эффективности терапии [2]. Современные методы исследования, такие как МРТ и УЗИ суставов, хоть и имеют большую информативность, но уступают рентгенографии в связи с отсутствием стандартного метода подсчета и высокой стоимостью. Рентгенография является относительно недорогим, доступным, и достаточно хорошо стандартизованным методом исследования. Эрозии костей также являются критерием диагноза достоверного РА. Кроме того, рентгенография незаменима при анализе эффективности новых лекарственных препаратов [3].

Наиболее широко применяется оценка рентгенологических стадий РА по Steinbrocker [4]:

1-я стадия — утолщение мягких тканей, околоуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления, незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах;

2-я стадия — околоуставной остеопороз, множественные кисты, сужение суставных щелей, единичные эрозии, возможны единичные подвывихи суставов;

3-я стадия — околоуставной остеопороз, множественные кисты, сужение щелей большинства суставов, множественные эрозии, вывихи и подвывихи суставов, деформации эпифизов костей;

4-я стадия — околоуставной остеопороз, множественные кисты, сужение щелей большинства суставов, множественные эрозии, вывихи и подвывихи суставов, деформации эпифизов костей, единичные и множественные костные анкилозы.

Первые рентгенологические симптомы при РА обнаруживаются в суставах кистей и дистальных отделов стоп (во II и III пястно-фаланговых, III проксимальных межфаланговых суставах кистей, в запястьях, лучезапястных суставах, шиловидных отростках локтевых костей, V плюснефаланговых суставах), поэтому именно эти области изучаются для определения стадии заболевания.

В 1971 г. J. T. Sharp и соавт. предложили метод определения выраженности деструктивных изменений при РА, основанный на оценке костных эрозий и степени поражения хрящей (сужения суставных щелей) [5]. По этой методике изучается 29 областей в каждой кисти для подсчета эрозий и 27 областей для определения сужения суставной щели. Эрозии оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов, а сужение суставной щели — от 0 до 4 баллов. Основным недостатком метода Шарпа заключался в том, что не учитывалась выраженность деструктивных изменений в суставах дистальных отделов стоп, поэтому в 1989 г. D. van der Heijde и соавт. соответствующим образом модифицировали стандартный метод Шарпа [6]. Включив в изучение плюснефаланговые суставы и межфаланговые суставы I пальцев стоп, D. van der Heijde одновременно исключила из подсчета эрозий трехгранную и гороховидную кости, а из подсчета сужений — 3 области (лучелоктевой сустав, полунуно-трехгранный сустав и межфаланговые суставы I 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, сужение суставных щелей оценивается в 15 и 6 областях соответственно. Данный метод обладает большей чувствительностью, если оценку деструкции проводит один специалист. В настоящее время для оценки выраженности деструкции в суставах и учета прогрессирования рентгенологических изменений у пациентов с РА Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать модифицированный метод Шарпа.

РА является клинически гетерогенным заболеванием. Картина РА на начальном этапе болезни, дальней-

шее течение и исходы у конкретных пациентов весьма разнообразны. Они зависят от стойкости и выраженности воспаления, темпов прогрессирования и степени деструкции суставов, наличия и тяжести внесуставных проявлений, развития осложнений, функционального состояния больного и от своевременности, переносимости и эффективности терапии. Поскольку при РА оценка исхода заболевания достаточно сложна, основным промежуточным (суррогатным) показателем успеха терапии становятся результаты оценки структурных изменений суставов и показатели воспалительной активности заболевания.

Деструктивное поражение суставов при РА является основным фактором, ведущим к стойким функциональным нарушениям. Функциональная недостаточность, как правило, быстрее нарастает в начале заболевания. Установлено, что предотвращение структурных повреждений в дебюте РА способствует сохранению функциональной активности пациентов в долгосрочной перспективе.

D. Scott и соавт. [7] проследили взаимосвязь рентгенологических изменений с потерей трудоспособности в течение 20 лет. Установлено, что при раннем РА участие структурных изменений в формировании функциональных нарушений сравнительно невелико, основной вклад вносит активность заболевания, а при увеличении продолжительности болезни деструкция суставов приобретает большее значение. Исследователи выяснили, что при нарастании рентгенологических изменений и функциональных ограничений увеличивается степень их корреляционной взаимосвязи. Когда суставная деструкция превышает 1/3 от максимума, взаимосвязь начинает носить достоверный характер. В случае продолжительности болезни свыше 8 лет корреляция становится более выраженной – между 0,30 и 0,70 (рис. 1).

В исследовании K.W. Drossaers-Bakker и соавт. [8] при 12-летнем наблюдении за когортой численностью более 100 больных была выявлена высокая степень взаимосвязи значений активности заболевания по DAS (Disease Activity Score) со значениями опросника HAQ через 3 года, 6 и 12 лет, при этом коэффициент корреля-

ции HAQ с индексом Шарпа возрастал с 0,22 до 0,57 к 12 годам. В результате исследования был сделан вывод, что наличие эрозивного процесса в течение первых двух лет заболевания четко связано с функциональной недостаточностью к 12 годам болезни. В недавнем исследовании ученых из Франции [9] при 10-летнем наблюдении 191 пациента с ранним РА также обнаружена сильная корреляционная связь между значениями HAQ и активностью по DAS исходно, через 3 года, 5 и 10 лет ($p < 0,0001$). Однако на протяжении всего наблюдения не было выявлено прямой связи между индексом Шарпа и HAQ, что, по мнению авторов, может быть связано с ранним началом терапии базисными препаратами. В более ранней работе английских ревматологов [10] при 5-летнем наблюдении за 135 пациентами с ранним РА показано, что структурные изменения связаны с последующей функциональной недостаточностью, измеряемой индексом HAQ ($r=0,18$; $P=0,046$). F. Breedveld и соавт. [11] изучали факторы, влияющие на функциональную недостаточность, у 428 пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом и инфликсимабом. Наиболее значимым из них оказалась деструкция, определяемая с помощью модифицированного метода Шарпа (отношение шансов для HAQ выше 2,0 составило 1,82). Обобщенный анализ 6 масштабных исследований с участием J. Smolen [12] позволил дать количественную характеристику взаимосвязи прироста HAQ и результата оценки по модифицированному методу Шарпа. Показано, что она не носит линейного характера и не столь выражена, как предполагалось ранее.

У 2/3 пациентов с РА эрозии возникают быстро, уже в течение первых 2 лет от начала заболевания, что является важным предиктором дальнейшего рентгенологического прогрессирования. В рамках программы РАДИКАЛ [13] при исследовании 123 пациентов с ранним РА исходно эрозии выявлены примерно у 1/5 (18,7%) больных, а в конце 2-го года наблюдения это число увеличилось и составило 54,5%, несмотря на применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Прогрессирование суставной деструкции значительно варьирует у разных пациентов. При обследовании пациентов с ранним РА (менее 3 мес от

начала симптомов) [14] эрозивные изменения, определяемые методом Ларсена, исходно наблюдались у 10% из них, при давности болезни более 3 лет – у 63,6 % пациентов, к концу года – у 74,3% пациентов, к концу 2-го года – у 97,2%. На основании этого исследования было сделано заключение о том, что у 40% пациентов развилось быстро прогрессирующее течение к 3 годам от начала заболевания, и, несмотря на раннее лечение, значительное повреждение суставов ассоциируется с такими предикторами, как число припухших суставов (ЧПС), уровень антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ). Так, J.S. Smolen и D. Aletaha [15] на

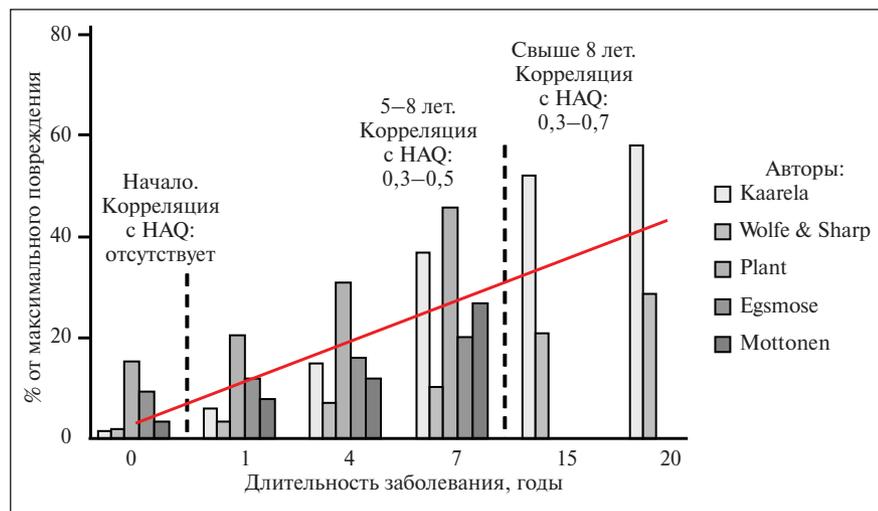


Рис. 1. Связь рентгенологического прогрессирования и функциональных нарушений

основании ряда рентгенографических исследований представляют следующие характеристики прогрессирующего эрозивного процесса: через 3 мес от начала болезни эрозии отмечаются у 10–26% больных, через год – у 60%, через 2 года – у 75%, а через 10 лет – у 90% больных. За первые 2 года частота эрозирования колеблется от 29 до 75% [16]. Во многом различия в результатах могут объясняться гетерогенностью больных наблюдавшихся групп по характеристикам болезни. Так, в выборках с высокой долей больных, позитивных по РФ, частота эрозирования через 2 года от начала болезни составила 67% [17].

Считается, что прогрессирующее деструктивное процесса в мелких суставах кистей и стоп у пациентов с РА продолжается на всех стадиях заболевания, включая позднюю стадию. По данным Д.Е. Каратеева [18], на всем протяжении наблюдения был отмечен линейный рост индекса Ларсена, замедлявшийся после 20-го года болезни, динамика изменений была высоко достоверной ($p < 0,01$). Скорость увеличения числа эрозий в различные периоды болезни при РА довольно вариабельна и наиболее высока в первые 5–6 лет [19, 20]. По данным О.А. Кричевской и соавт. [21], при обследовании 148 пациентов, никогда не получавших БПВП, высокая скорость рентгенологического прогрессирувания наблюдается в первые 7–8 лет заболевания, снижаясь в дальнейшем до сравнительно небольших значений. Так, если за первый год болезни прирост составляет около 70 баллов, то во второй – 10, а в третий – около 6 (рис. 2).

Разные авторы выделяют различные варианты течения РА. В 1977 г. А.И. Нестеров и соавт. [22] предложили выделять два основных типа: быстро прогрессирующий и медленно прогрессирующий. В дальнейшем М.Г. Астапенко отмечала медленно прогрессирующее (классическое), быстро прогрессирующее и мало прогрессирующее (доброкачественное) течение [23]. Д.Е. Каратеев [18] выделяет 4 варианта течения РА: с низкой активностью и медленным прогрессируванием деструктивных изменений в суставах (16% больных), с изначально высокой активностью и медленным прогрессируванием (27%), с умеренной активностью и быстрым прогрессируванием (34%), с высокой активностью и быстрым прогрессируванием (23%). Н.В. Чичасова [24] выделяла течение с исходом в стойкую ремиссию, рецидивирующее течение, течение с постоянной активностью. В настоящее время в нашей стране принята следующая классификация вариантов течения РА: спонтанная клиническая ремиссия (<10% случаев), интермиттирующее течение (15–30% случаев), прогрессирующее (60–75% случаев) и быстро прогрессирующее течение (10–20% случаев) [1].

Течение РА в основном определяется активностью заболевания и прогрессируванием деструктив-

ных изменений в суставах. Связь между скоростью нарастания деструкции и воспалительной активностью РА показана во многих исследованиях. Еще в 1997 г. F. Wolfe [25], анализируя результаты наблюдения 774 пациентов с РА, показал, что комбинация повышенного уровня СОЭ (>26 мм/ч) и СРБ (0,82 мг/дл) является наиболее значимым предиктором рентгенологического прогрессирувания. Через год F. Wolfe и J.T. Sharp подтверждают это же на меньшей когорте из 256 пациентов [26], наблюдаемых в течение 19 лет. Они отмечают постоянную скорость рентгенологического прогрессирувания, определяемую модифицированным методом Шарпа в течение всего периода, и выраженную корреляцию рентгенологической деструкции и уровня СОЭ ($p=0,53$) в начале наблюдения. По данным Н.В. Чичасовой и соавт. [24], у всех пациентов с постоянной активностью РА отмечалось более выраженное (по сравнению с другими вариантами течения РА) прогрессирувание деструктивного артрита, темп которого увеличивался с повышением степени активности. Высокий уровень активности РА по DAS в течение года прямо связан с увеличением деструктивных изменений суставов [27]. В более поздней работе D. Aletaha и соавт. [28] показывают выраженную взаимосвязь показателей активности DAS, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Composite Disease Activity Index) – с приростом значений индекса Ларсена.

Изучение зависимости скорости рентгенологического прогрессирувания деструктивного поражения суставов от применения БПВП с учетом активности РА стало основным предметом исследования Д.В. Горячева и соавт. [29]. Анализировались 130 случаев естественного течения РА и 321 больной РА, получавший БПВП. Было показано, что характер базисной терапии и факт ее назначения, а также длительность болезни значимо не влияли на скорость деструктивного процесса при учете ковариантов активности заболевания. Была обнаружена корреляция счета эрозий и активности заболевания ($p=0,27$; $p < 0,001$) и про-

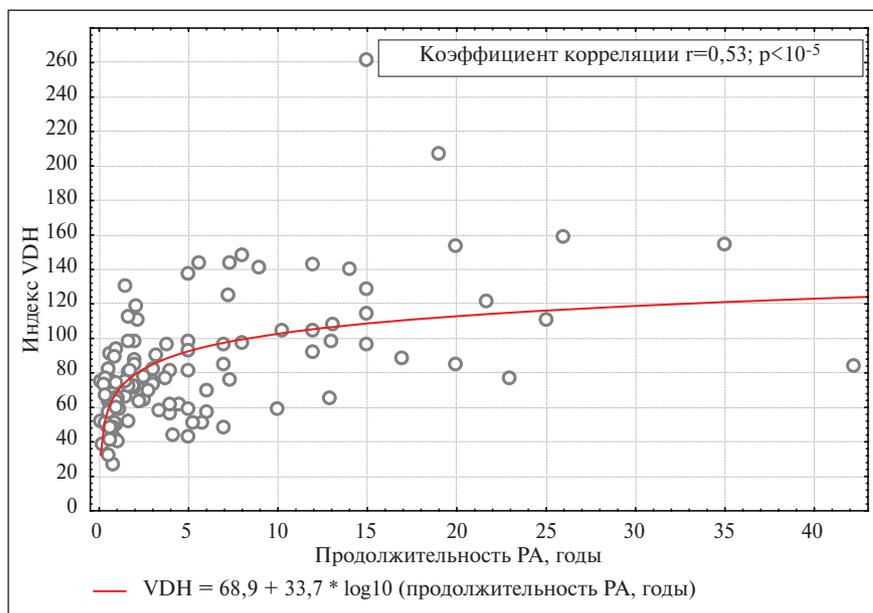


Рис. 2. Зависимость значений рентгенологического индекса Шарпа (в модификации van der Hejde) от продолжительности РА. Высокая скорость рентгенологического прогрессирувания, наблюдаемая в первые годы заболевания

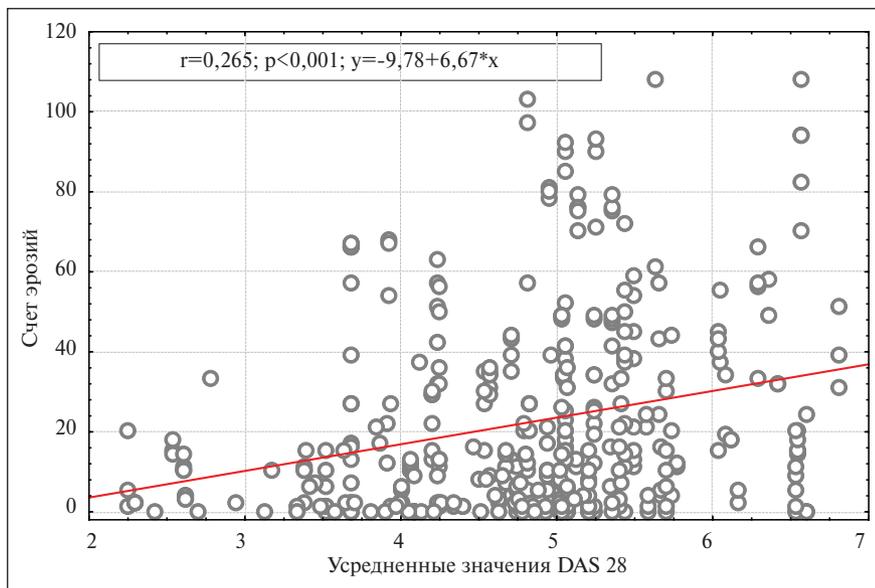


Рис. 3. Связь счета эрозий и активности заболевания

ведена попытка создания регрессионной модели с включением фактора длительности болезни, активности заболевания и использования базисной терапии на момент оценки (рис. 3).

Главный вывод, который был сделан на основании полученных результатов, заключался в следующем: активность РА – основной фактор, влияющий на деструкцию суставов, при этом терапия не может изменить прогрессирование болезни, если она не снижает воспалительную активность.

Некоторые авторы не нашли прямой взаимосвязи между рентгенологическим прогрессированием и активностью заболевания. Так, E.T.H. Molenaar и соавт. [30] обследовали 187 пациентов с РА, находящихся в ремиссии (по модифицированным критериям Американской коллегии ревматологов – ACR) и получающих терапию стандартными базисными препаратами. Через 2 года наблюдения клиничко-лабораторная ремиссия сохранялась у 93 па-

циентов, обострение зарегистрировано у 86 больных. Рентгенограммы оценивались в начале, через год и через 2 года наблюдения. У 15% пациентов со стойкой ремиссией эрозии образовались в ранее не затронутых суставах. Сходные данные получили A.K. Brown и соавт. [31], которые в течение года наблюдали 102 пациентов с РА, находившихся в клинической ремиссии на традиционной терапии. У 19% пациентов при сохранении ремиссии было отмечено рентгенологическое прогрессирование, достоверно ассоциированное с сохранением субклинически протекавшего синовита, выявлявшегося с помощью МРТ и УЗИ кистей. Поэтому в настоящее время обсуждается вопрос о необходимости включения динамики рентгенологических изменений в критерии ремиссии РА.

Особо важное значение оценки рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений суставов приобретает в связи с широким применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). В исследовании ASPIRE [32], в котором участвовало 1049 больных РА с давностью заболевания до 3 лет из 122 исследовательских центров, получавших комбинацию инфликсимаба (ИФЛ) и метотрексата (МТ), было продемонстрировано выраженное торможение деструкции суставов. Существенное рентгенологическое прогрессирование отмечено у 3,9% получавших ИФЛ в дозе 3 мг/кг и у 1,9% получавших ИФЛ в дозе 6 мг/кг, в то время как при лечении только МТ прогрессирование наблюдалось у 11% больных. Преимущества комбинированной терапии были наиболее очевидными у пациентов с высоким уровнем СОЭ и СРБ и персистирующей активностью болезни. Сходные данные были получены в исследовании BeSt [33], проводившемся в 20 ревматологических учреждениях Голландии. В него было включено 508 больных ранним РА, которым назначали один из следующих вариантов лечения: монотерапия МТ, который при недостаточной эффективности заменялся на другой БПВП; монотерапия МТ с добавлением других препаратов; комбинированная терапия МТ и сульфасалазином в сочетании с высокой дозой глюкокортикоидов, а также комбинированная терапия МТ и ИФЛ. Комбинированная терапия предупреждала прогрессирование деструктивных изменений в суставах более эффективно, чем другие варианты лечения. Через 3 года сохранялось достоверное преимущество комбинированной терапии с применением преднизолона в высокой дозе или

Оценка припухших суставов из 28	ИФЛ+МТ			Монотерапия МТ			
	>17	10–17	<10	>17	10–17	<10	
>17	8	11	14	33	40	47	≥3
10–17	8	10	13	31	38	45	
<10	7	9	12	29	35	42	
>17	6	8	10	17	22	27	0,6–3
10–17	6	7	10	16	20	25	
<10	5	7	9	15	19	23	
>17	4	6	8	8	11	14	≤0,6
10–17	4	5	7	7	10	12	
<10	4	5	6	7	9	11	
	<80	80–200	>200	<80	80–200	>200	

Риск быстро прогрессирующего РА, %

■ >40%
 ■ 30–40%
 ■ 20–30%
 ■ 10–20%
 ■ <10

Рис. 4. Матричная модель предсказания быстро прогрессирующего РА

ИФЛ по влиянию на прогрессирующее деструктивных изменений суставов [34].

Выявление пациентов с быстрым прогрессированием РА важно на ранних сроках заболевания, так как назначение более интенсивной терапии может приостановить развитие деструктивных процессов в суставах. Однако до сих пор не сформулированы четкие критерии быстропрогрессирующего течения. Из зарубежных исследований наиболее показательна работа N. Vastesaeger и соавт. [35], где была разработана предварительная матричная модель для прогнозирования риска быстрого рентгенологического прогрессирования при РА (рис. 4). В модель включались такие переменные, как ЧПС, РФ, СРБ и СОЭ. Анализ этой модели свидетельствует о том, что при равных показателях факторов риска, но разной терапии вероятность быстрого рентгенологического прогрессирования РА существенно различается. Например, для пациента с РА, у которого имеется 18 припухших суставов, уровень СРБ составляет 7 мг/дл, а уровень РФ – 200 ед/мл, вероятность быстрого рентгенологического РА на монотерапии МТ будет довольно значимой (47%), при использовании комбинированной терапии с ИФЛ риск быстрого рентгенологического прогрессирования снизится до 14%.

Таким образом, созданные предварительные матричные модели позволяют предсказывать риск быстрого рентгенологического прогрессирования, используя предполагаемое лечение и легкодоступные клинические и лабораторные показатели.

Другие исследователи тоже предлагали свои критерии быстропрогрессирующего течения. Н.В. Чичасова и соавт. [24] выделяли коэффициент прогрессирования эрозивного артрита, при увеличении которого больше 1 течение болезни определялось как быстропрогрессирующее. Д.Е. Каратеев [18] прогрессирование считал быстрым, если эрозии в суставах были обнаружены в течение первых 2 лет от начала заболевания либо 3-я стадия РА сформировалась в течение первых 7 лет болезни, при отсутствии этих признаков прогрессирование расценивалось как медленное. Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие РФ, эрозий исходно, присутствие «shared epitore», высокие уровни СРБ, СОЭ, АЦЦП и провоспалительных цитокинов (ФНО α, интерлейкины 1, 6 и 8) являются предикторами быстрого рентгенологического прогрессирования. В 2008 г. Р. Емегу и соавт. [36] систематизировали клинические и лабораторные показатели, применяемые в рутинной практике, как факторы риска быстрого рентгенологического прогрессирования (см. таблицу).

РФ является одним из прогностических маркеров РА. При 2-летнем наблюдении [37] 111 пациентов с ранним РА позитивность по РФ была одним из наиболее выраженных предикторов прогрессирования заболевания (отношение шансов 3,14; p=0,015)

Большой интерес исследователей вызывает и прогностическое значение АЦЦП. В 5-летнем проспектив-

Факторы риска быстрого рентгенологического прогрессирования

Клинические признаки	Параклинические признаки
Начало в раннем возрасте	Эрозии при рентгенографии или МРТ
Неэффективность БПВП в течение 6 мес	СРБ ≥0,6 мг/дл
≥4 припухших суставов	СОЭ >28 мм/ч
Повышение показателя DAS (≥4,2)	

ном исследовании [38], включающем 191 пациента с ранним РА, чувствительность АЦЦП в отношении прогноза увеличения 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 течение 5 лет. Авторы считают АЦЦП более информативным показателем, чем РФ.

В настоящее время практически все новые как ГИБП, так и БПВП проходят испытание в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов с недостаточной эффективностью МТ. В контрольную группу попадают больные с недостаточной эффективностью предыдущей базисной терапии, и эти пациенты в ходе исследования получают заведомо неэффективные препараты, что, безусловно, является неэтичным. С другой стороны, предыдущая терапия МТ или другим БПВП изменяет последующее течение РА, вследствие чего трудно выделить влияние именно изучаемых препаратов на деструктивный процесс в конкретный период времени у конкретного больного. И, наконец, формирование контрольной группы, проведение рентгенологического исследования у пациентов этой группы в рамках различных исследований является экономически невыгодным.

Исходя из вышеизложенного, становится понятным, что необходима другая методология, которая позволит обойти негативные стороны общепринятой практики исследований новых препаратов, в том числе дорогостоящих, и может быть использована для сравнения прогрессирования деструктивных процессов в суставах. По нашему мнению, при различных клинических исследованиях в качестве контроля (сравнения) может служить универсальная референтная кривая прогрессирования РА.

Одним из ключевых моментов определения рентгенологической прогрессии представляется возможность ее использования в качестве показателя эффективности терапии РА, не подверженного субъективному влиянию врача и пациента. Наличие такого показателя позволит с большей определенностью проводить и фармакоэкономический анализ эффективности терапии при РА.

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290.
2. Van der Heijde D.M.F.M. Radiographic imaging: the «gold standard» for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:9–16.
3. Landewe R., van der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (on line) 2005;23.
4. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
5. Sharp J.T. Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin Rheum Dis* 1983;9:541–57.
6. Van der Heijde D., van Leeuwen M.A., van Riel P.L.C.M. et al. Biannual radiographic assessment of hands and feet in a tree-year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1992;35:26–34.
7. Scott D., Pugner K., Kaarela K. et al. The link between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:122–32.
8. Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., van Zeben D. et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthr Rheum* 1999;42:1854.
9. Courvoisier N., Dougados M., Cantagrel A. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthr Res Ther* 2008;10:R106.
10. Maillefert J.F., Combe B., Goupille P. The 5-yr HAQ-disability is related to the first years changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:79–84.
11. Breedveld F., Han C., Bala D. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):52–5.
12. Smolen J.S., Aletaha D., Grisar J.C. et al. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69.
13. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;3:12–7.
14. Machold K.P., Stamm T.A., Nell V.P.K. et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46(2):342–9.
15. Smolen J.S., Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004;63:226–32.
16. Mottonen T. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648–53.
17. Richi P., Balsa A., Munoz-Fernandez S. et al. Factors related to radiological damage in 61 Spaniards with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(3):270–2.
18. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Науч-практич ревматол* 2004;1:8–14.
19. Plant M.J., Saklatvala J., Borg A.A. et al. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1994;21:1808–13.
20. Fries J., Spitz P., Kraines R. et al. Measurement of patient of outcome in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
21. Krichevskaya O., Goryachev D. et al. Destructive changes in joints of the rheumatoid arthritis patients not treated with a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 13):684.
22. Нестеров А.И., Крикунов В.П., Тупикин Г.В. и др. Характеристика основных клинико-патогенетических вариантов инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита. *Вопр ревматизма* 1977;1:3–6.
23. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;253–311.
24. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Крезь А.А. Влияние многолетней базисной терапии на прогрессирование костной деструкции у больных с ревматоидным артритом. Тез. докл. 11-го Всерос. съезда ревматологов. Тула, 1997; с. 79.
25. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477–85.
26. Wolfe F., Sharp J.T. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthr Rheum* 1998;41:1571–82.
27. 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;50:2082–93.
28. Aletaha D., Nell V.P.K., Stamm T. et al. Acute phase reactants and little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:796–806.
29. Горячев Д.В., Кричевская О.А., Жорняк А.П. и др. Влияние активности болезни и терапии на скорость эрозирования суставов при ревматоидном артритом. *Науч-практич ревматол* 2008;5:10–6.
30. Molenaar E.T.H., Voskuyl A.E. et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthr Rheum* 2004;50:36–42.
31. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:2958–67.
32. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;11:3432–43.
33. Goekoop-Ruitermann Y., de Vries-Bouwstra J., Allaart C. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
34. Allaart C., Breedveld F., Dijkman B. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeST study. *J Rheumatol* 2007;34(Suppl. 80):25–33.
35. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114–21.
36. Emery P., McInnes I.B., van Vollenhoven R., Kraan M.C. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:392–8.
37. Goronzy J.J., Matteson E.L., Fulbright J.W. et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:43–54.
38. Meyer O., Labbare C., Dougados M. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120–6.

Поступила 30.09.2010