

# ПЕРЕДОВАЯ

## Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно- инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинико-лабораторная характеристика российских больных ревматоидным артритом

Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, М.Ю. Тельных  
НИИР РАМН, Москва

*Руководители ревматологических центров\**

\*- **Руководители центров:** Блинова Р.А., городской КДЦ, г.Пермь; Богданович О.В., ПОМЦ, Н.Новгород; Банникова И.Г., ОКБ, г.Сургут; Василенко А.А., ОКБ, Великий Новгород; Виноградова И.Б., ОКБ, г. Ульяновск; Давыдова А.Ф., ККРБ, г. Краснодар; Дмитриева А.А., ГосРГМУ, г.Ростов-на-Дону; Дубиков А.И., МУЗ Гор.клин. больница №2, г.Владивосток; Евтеева Н.М., ОКБ, г. Салехард; Елонаков А.В., МОНИКИ, Московская область; Земерова Е.В., Окружная клиническая больница, г.Ханты-Мансийск; Злобина Т.И., ГКБ № 1, г.Иркутск; Иливанова Е.П. Ленинградская ОКБ, г.Санкт-Петербург; Камалова Р.Г., РКБ, г. Уфа; Лиля А.М., СПбМАПО, г. Санкт-Петербург; Оттева Э.Н., ГУЗ «Кр. Клин. больница 1 им.проф. С.И. Сергеева», г. Хабаровск; Пешехонова Л. К., Воронежская ЖДБ, г. Воронеж; Попова Т. А., Городской ревматологический центр (Городская больница № 40), г. Екатеринбург; Салихов И. Г., КГМУ, г. Казань; Семагина О.В., г.Самара; Сорочкая В.Н., Тульская ОКБ, г.Тула; Фадиенко Г.Р., Тюменский областной ревматологический центр, г.Тюмень; Шмидт Е.И., 1-я ГКБ, г. Москва

### *Резюме*

**Цель:** Получить объективные сведения, характеризующие демографический, социальный и клинический статус российских больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

**Материал и методы:** Проведено одномоментное (cross-sectional) эпидемиологическое и наблюдательное исследование, которое не предусматривало какого-либо вмешательства в рутинную клиническую практику, в том числе изменения проводимой терапии или применения специальных методов обследования. Оно основывалось на одномоментном сборе клинических данных активно пришедшего на визит к врачу пациента или однократном осмотре во время пребывания больного в стационаре за период с 01.03 по 07.05 2009г. За этот период было обследовано 1810 больных РА в 22 городах РФ.

**Результаты.** В результате исследования получены новые данные об особенностях клинической картины РА в реальной клинической практике врачей ревматологов России и используемых терапевтических подходах. Получены современные социальные и демографические характеристики популяции больных. Показано, что РА в России отличается более высокой активностью процесса и тяжестью клинической картины, чем в ряде других стран Европы.

**Заключение.** Представленные данные могут использоваться в целях разработки перспективных программ улучшения специализированной помощи больным РА.

**Ключевые слова:** эпидемиология, ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) находится в центре внимания современной фундаментальной и клинической ревматологии. Это обусловлено, с одной стороны, сложностью патогенетических механизмов развития ревматоидного воспаления, постепенное раскрытие которых способствует пониманию и решению многих не только ревматологических, но и междисциплинарных и общемедицинских проблем. С другой, – растущий интерес к РА связан (помимо необходимости постоянного решения «прикладных» вопросов улучшения диагностики и лечения этой многоликой болезни) с тем социальным бременем, которое данное хроническое инвалидизирующее и «дорогостоящее» заболевание, поражающее до 1% взрослого населения разных стран мира преимущественно трудоспособного возраста [1], накладывает на современное общество [2].

Одним из компонентов этого бремени являются прямые затраты индивидуума, семьи и государства, связанные с самой болезнью, ее диагностикой и лечением. При этом совершенствование и модернизация последних обычно ведут к дальнейшему «удорожанию» болезни, особенно в случаях их необоснованно широкого и неконтролируемого применения. Это хорошо видно на примере РА, в лечении которого до последнего времени врач часто оставался в роли пытающегося быть активным наблюдателя, констатирующего медленно, но неуклонно развивающуюся деструкцию суставов и нарастающую недееспособность пациентов. Однако наступившая на стыке тысячелетий эра биологической генно-инженерной терапии воспалительных ревматических заболеваний, прежде всего – РА, радикально изменила ситуацию, вооружив врача инструментом, помогающим не только достичь ярко выраженного улучшения и истинной ремиссии, но и добиться глубокой ингибиции персистирующего иммунного воспаления с возможным выздоровлением больного [3].

В то же время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) отличаются весьма высокой стоимостью, заставляющей привлекать фармакоэкономические механизмы для обоснования целесообразности их применения на основании анализа соотношения затраты/эффективность [4]. Их назначение ограничивается строго определяемыми показаниями и противопоказаниями, а также требует тщательного мониторинга эффективности и переносимости в ходе терапии биологическими агентами, а также после ее окончания.

В последнее время в печати регулярно появляются обновляемые рекомендации по применению ГИБП при РЗ, основанные на результатах серии международных клинических исследований и данных национальных регистров [5]. Они могут использоваться специалистами, способными оценить тяжесть РА и его активность у каждого конкретного пациента и определить показанную ему терапию.

Общеизвестен факт клинической гетерогенности РА, отражающей существование различных вариантов течения заболевания, наличие в популяции больных на разных клинических и рентгенологических стадиях и с разной выраженностью активности болезни, в разном функциональном состоянии, получающих различные методы терапии и индивидуально отвечающих на нее и т.п.

Но при планировании потребности в дорогостоящих ГИБП для лечения больных РА в масштабах поликлиники, больницы, города, региона, округа, страны и т.д. требуется исходно знать, какие общие клинические и социально-демографические особенности характеризуют популяцию больных РА, проживающих на данной территории, какой части из них показана терапия ГИБП, какой процент больных имеет противопоказания к ее проведению, какая доля больных способна и желают лечиться за собственные деньги и т.д. Получение вышеуказанной информации возможно при проведении специально организованных крупномасштабных эпидемиологических исследований.

Главной целью настоящего исследования явилось определение потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных РА в реальной клинической практике России (ИРАКЛ). В рамках решения задач данного исследования (изучение спектра показаний для назначения ГИБП и определения количества больных, нуждающихся в их применении, на территории Российской Федерации) было проведено эпидемиологическое исследование, призванное получить объективные сведения, характеризующие демографический, социальный и клинический статус российских больных РА в реальной клинической практике.

### *Материал и методы*

Под руководством НИИР РАМН и Ассоциации ревматологов России было разработано и проведено исследование «ИРАКЛ», основной целью которого являлось: определение потребности в ГИБП для терапии больных РА в реальной клинической практике в России.

Основными задачами исследования являлись:

1. Изучение особенностей клинической картины РА у амбулаторных пациентов и оценка спектра показаний/противопоказаний для назначения ГИБП в реальной клинической практике у больных РА;
2. Определение количества больных, нуждающихся в терапии ГИБП на территории России;
3. Определение потребности в ГИБП и стандартизация показаний для терапии больных РА.

Для выполнения данных задач была разработана специальная индивидуальная клиническая карта (ИКК), которая включала в себя блоки: а) отражающие социально-демографический статус пациента; б) дающие развернутую информацию о разви-

тии заболевания (возраст в начале болезни, число обращений к врачу (и к какому) до установления диагноза РА, время, прошедшее между появлением первых симптомов болезни и постановкой диагноза, фигурировавшие до этого диагнозы и т.д.; в) подробно характеризующие клинико-рентгенологическую картину и функциональное состояние больного с вычислением индекса активности РА – DAS 28, а также применяющуюся/применяемую ему терапию.

Особое внимание в данном исследовании было уделено вопросу необходимости назначения пациенту ГИБП.

Данные собирались в 25 клинических центрах 22 городов Российской Федерации. (Екатеринбург; В.Новгород; Владивосток; Воронеж; Иркутск; Казань; Краснодар; Москва (2 центра); Московская обл.; Н.Новгород; Н.Уренгой; Пермь; Ростов-на-Дону; Салехард; Самара; Санкт-Петербург (3 центра); Сургут; Тула; Тюмень; Ульяновск; Уфа; Хабаровск; Ханты-Мансийск).

Данное исследование являлось одномоментным (поперечным, cross-sectional) эпидемиологическим и наблюдательным, поэтому не предусматривало какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в том числе изменения проводимой терапии или применения специальных методов обследования. Оно основывалось на одномоментном сборе клинических данных активно пришедшего на визит к врачу пациента или однократного осмотра во время пребывания больного в стационаре. Врачи, принимавшие участие в исследовании, заполняли анкеты относительно всех пациентов с достоверным диагнозом «ревматоидный артрит» по критериям Американской коллегии ревматологов (1987г.) [6]. Критерии включения больных: возраст 18 лет и старше; достоверный диагноз РА; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в данном исследовании. Период времени от установленной даты начала до окончания набора запланированного количества больных составил 10 недель (от 01.03 до 07.05 2009г.).

Первоначально предполагалось включить 2000 больных РА в течение всего периода набора материала. За этот период было заполнено ИКК на 1810 пациентов, которые вошли в окончательный анализ. Предусмотренная в ИКК информация была получена в ходе опроса пациента и его однократного осмотра с использованием данных амбулаторной карты или истории болезни стационарного больного.

Для анализа использовали методы описательной статистики.

### Результаты

В исследовании приняли участие 1810 больных достоверным РА (из них – 1520 жен. (84%)), отношение муж./жен. составило 1:5,2. Средний возраст больных в момент исследования –  $53,4 \pm 11,5$  лет (от 19 до 85 лет), средний возраст мужчин и женщин

был схожим: соответственно  $54,0 \pm 11,0$  лет и  $53,3 \pm 11,6$  лет; 227 больных (12,5%) были моложе 40 лет, большинство – 1124 чел. (62%) – находились в возрастном диапазоне от 41 года до 60 лет и 459 чел. (25,5%) были старше 60 лет.

Как видно из представленных в табл.1 данных, среди включенных в исследование больных преобладали семейные люди (72%), причем живущих в семье было больше, чем официально являющихся женатыми/замужними (88,5%). Большинство пациентов имели среднее (60,0%), реже высшее образование (37,3%), включая незаконченное. Около половины из них (46%) работали, остальные в большинстве своем (42%) были неработающими пенсионерами.

Таблица 1

#### СОЦИАЛЬНЫЙ И ТРУДОВОЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ

ПОКАЗАТЕЛЬ. n*	Число больных, чел.	%
<b>Семейное положение, n*=1796:</b>		
женат/замужем	1294	72,0
не женат/не замужем	502	28,0
<b>Живет, n*=1800</b>		
в семье	1593	88,5
один, (-а)	207	11,5
<b>Образование, n*=1798:</b>		
начальное	48	2,7
среднее	1077	60,0
незаконченное. высшее	95	5,3
высшее	578	32,0
<b>Трудовая деятельность, n*=1760:</b>		
работает	808	46,0
неработающий пенсионер	746	42,0
учится (не работает)	10	1,0
безработный	196	11,0
<b>Инвалидность, n*=1810:</b>		
нет инвалидности	851	47,5
есть инвалидность, из них:	959	52,5
III группы	369	39,0
II группы	546	58,0
I группы	24	3,0
<b>Трудовая деятельность среди инвалидов, n*=925</b>		
работает по специальности	176	19,0
сменил работу из-за РА	88	9,5
прекратил работу из-за РА	462	50,0
не работает по др. причинам	199	21,5

Примечание: n\* – число ИКК, содержащих соответствующую информацию

Инвалидность имели 52,5% обследованных, в основном – II (58,0%), реже – III группу (39,0%). Продолжали работать по специальности или вынужденно – не по специальности всего около 1/3 больных с установленной инвалидностью. Половина инвалидов не работали именно в связи с имеющимся у них РА и 1/5 – по другим причинам, включая коморбидные заболевания.

Анализ данных анамнеза болезни показал, что средний возраст больных к моменту появления первых симптомов РА (начало болезни) составлял  $43,9 \pm 12,5$  лет, с колебаниями от 18 до 79 лет.

Средняя длительность болезни ко времени проведения данного исследования равнялась  $9,2 \pm 7,9$  годам (колебания от 0 до 48 лет).

Средний период между появлением первых симптомов, сопоставимых с РА, и установлением данного диагноза составил 8 [3; 24 мес] месяцев. За это время пациент обращался к разным врачам в среднем 7,4 раза. От 1 до 5 посещений было зарегистрировано у 65,5%, 6 – 10 посещений – у 21,5%, 11 посещений и более – у 13% больных.

Путь, пройденный пациентами до постановки диагноза РА, отражен в табл.2 Видно, что в диагностический процесс чаще всего вовлекались терапевты, к которым обращались 87% больных, ревматолог консультировал более 40% пациентов, почти четверть из них (28%) обращались также к хирургу, реже – к неврологу (13,5%) и различным другим специалистам (7,4%). Более чем у половины пациентов уже на начальном этапе был заподозрен РА, однако нередко встречались другие предварительные диагнозы: остеоартроз (в 36% случаев), реактивный артрит (20,0%), недифференцированный артрит (13%) и другие заболевания (11,0%), среди которых фигурировали подагра, остеохондроз, ревматизм и др.

Таблица 2

**СПЕЦИАЛИСТЫ, К КОТОРЫМ ОБРАЩАЛИСЬ БОЛЬНЫЕ ДО УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА РА, И ФИГУРИРОВАВШИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДИАГНОЗЫ, N=1810**

	Число больных, чел.	%
<b>Специальности врачей:</b>		
терапевт	1568	87,0
ревматолог	727	40,2
хирург	506	28,0
невролог	244	13,5
др.специалисты	134	7,4
<b>Фигурировавшие предварительные диагнозы:</b>		
подозрение на РА	971	54,0
остеоартроз	659	36,0
реактивный артрит	357	20,0
недифференцированный артрит	229	13,0
др.диагнозы	201	11,0
<b>Специалист, поставивший диагноз РА:</b>		
ревматолог	1595	88,0
терапевт	176	10,0
др. специалисты	39	2,0

У подавляющего большинства больных (88,0%) окончательный диагноз РА был установлен ревматологом, значительно реже – терапевтом (10,0%) и в единичных случаях- другими специалистами (вплоть до инфекциониста, дерматолога и акушера).

Клиническая, лабораторная и рентгенологическая картина РА у 1810 осмотренных больных из 22 регионов России представлена в табл.3

Табл. 3 демонстрирует, что в популяции больных преобладал серопозитивный по РФ РА (82%), тогда как АЦЦП был выявлен в 71% случаев (из 539 обследованных). Характеристика артрита соответствова-

Таблица 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА РА В ОБСЛЕДОВАННОЙ КОГОРТЕ БОЛЬНЫХ, N=1810**

ПОКАЗАТЕЛЬ, n*	Число больных, чел	%
<b>РФ, n* =1768</b>		
положит.	1442	82
отрицат.	326	18
<b>АЦЦП, n*=539</b>		
положит.	385	71
отрицат.	154	19
<b>Утренняя скованность:</b>		
есть	1672	92,4
ср.продолжительность, мин	90,0 [30;180]	
<b>Артрит 3-х и более суставов</b>	1714	95,0
<b>Артрит суставов кистей</b>	1701	94,0
<b>Симметричный артрит</b>	1647	91,0
<b>Число болезненных суставов</b>	12,4±7,3	
<b>Число припухших суставов</b>	7,1±5,9	
<b>Внесуставные проявления РА</b>	530	29,3
<b>Ревматоидные узелки</b>	323	18,0
<b>Эрозивный артрит, n*=1751</b>	12 47	69,0
<b>Rg-стадии, n*=1785 :</b>		
I	143	8,0
II	663	37,0
III	766	43,0
IV	213	12,0
<b>Клиническая стадия:</b>		
очень ранняя	70	8,0
ранняя	181	37,0
развернутая	923	43,0
поздняя	636	12,0
<b>Степень активности РА:</b>		
0	21	1,2
1	118	6,5
2	487	27,0
3	1184	65,3
<b>СОЭ мм/час</b>	29,8±17,6	
<b>DAS 28, баллы, n=1798</b>	5,5±1,14	
<b>ОСЗП***, мм ВАШ</b>	54,8±20,8	
<b>Осложнения:</b>		
вторичный артроз	747	41,3
системный остеопороз	521	28,8
поражение ШОП**	378	20,9
атеросклероз	200	11,0
ишемические некрозы суставов	57	3,0
туннельные синдромы	43	2,4
амилоидоз	16	0,9
другие	30	1,7
<b>Функциональный класс (ФК), n*=1766:</b>		
I	217	12,3
II	981	55,5
III	539	30,5
IV	29	1,7

Примечание: n\*-число ИКК, содержащих соответствующую информацию, в остальных случаях n=1810; ШОП\*\* -шейный отдел позвоночника, ОСЗП\*\*\*- общее состояния здоровья, оцененное пациентом

ла картине РА, причем клинически полиартрит был активным, судя по высоким средним показателям суставного счета. Эрозивный артрит был определен более чем у 2/3 пациентов, чему соответствовало обнаружение III-IV Rg-стадий у 55,0% и II стадии у

37,0 % (вероятно, у части больных со II Rg-стадий процесс ограничивался околосуставным остеопорозом и сужением суставных щелей, без наличия даже единичных эрозий). Внесуставные проявления обнаружены почти у трети больных, чаще всего это были ревматоидные узелки (60% от всех внесуставных проявлений РА).

Отмечалось некоторое преобладание развернутой и поздней клинических стадий РА (в целом – 55%), что объяснялось значительной средней длительностью болезни у включенных больных (более 9 лет), с чем, вероятно, можно связать и достаточно высокую частоту различных осложнений РА. В то же время имелись определенные свидетельства сохраняющейся воспалительной активности процесса у большинства пациентов по всем показателям. Неудивительно, что врачи определили II и III степени активности заболевания у абсолютного большинства больных (соответственно 27,0% и 65,0%) и установили, что только 12% не отмечали нарушений своего функционального статуса (ФК I).

Отягчающим состояние больных РА являлись коморбидные заболевания, которые имели 67% обследованных (табл.4). Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались кардиальная патология (ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность), заболевания щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (ДПК), а также «другие болезни» (среди последних чаще других отмечались диагнозы гастрита, пиелонефрита и МКБ, варикозной болезни и др.).

Таблица 4

**КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РА**

Нозология	Число б-ых, чел	%
Ишемическая болезнь сердца	252	14,0
Хроническая сердечная недостаточность	107	6,0
Бронхиальная астма	40	2,2
Хронический бронхит	159	9,0
Сахарный диабет	105	5,8
Заболевания щитовидной железы	271	15,0
Язвенная болезнь желудка и ДПК	230	12,7
Онкозаболевания	26	1,4
Гепатит В	19	1,0
Гепатит С	17	0,9
Туберкулез	13	0,7
Другие	474	26,2

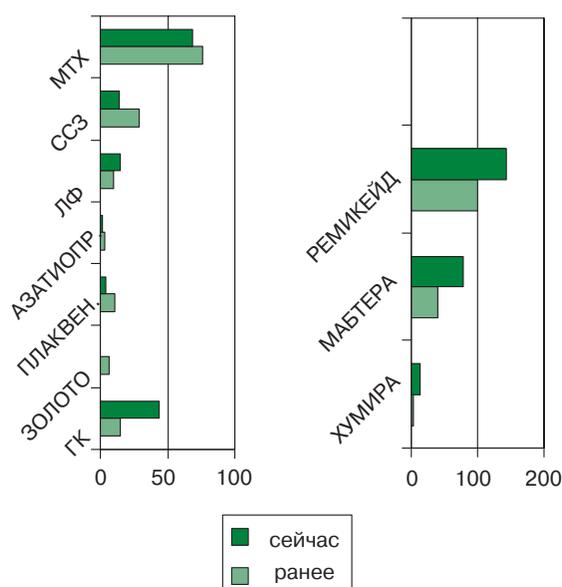
На такую вредную привычку, как курение, в момент опроса указали 272 (15%) и в прошлом – еще 157 (8,7%) из 1800 респондентов. Употребление алкоголя в количестве менее 1 дозы (30мл) отметили 303 чел.(16,9%) из 1793, ответивших на этот вопрос, и более 1 дозы – 30 чел.(1,7%).

Лечение больных базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и системными глюкокортикоидами (ГК) (отдельно – в прошлом и настоящем) представлено на рис.1 (левая часть), из

которого следует, что в изученной когорте больных РА основное место среди всех БПВП принадлежало и принадлежит метотрексату (МТХ) (76% и 69% соответственно). Сульфасалазин (ССЗ) ранее применялся чаще, чем в настоящее время (25% и 13,5% соответственно), а лефлуномид (ЛФ) – наоборот (10% и 15% соответственно). Доля других проанализированных БПВП (азатиоприн, плаквенил и особенно соли золота) была незначительной, особенно – в период проведения настоящего исследования. Частота назначения пациентам ГК для системного применения возросла с 15% в прошлом до 44% - в настоящем.

Рисунок 1

**ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ БПВП,ГК (В%) И ГИБП (ЧЕЛ.)**



Число больных, получающих терапию ГИБП в настоящее время, составляло 199 чел.(11,4%), ранее эти препараты применялись у 122 (8,0%) пациентов (рис.1, правая половина).

В табл.5 для сравнения приведена частота использования различных противоревматических препаратов (без ГИБП) в трех популяциях больных – российской, французской [11] и финской [10]. Видно, что МТХ в момент исследования в России получал меньший процент больных, чем в двух других странах, ССЗ- в России и Франции почти в 3 раза реже, чем в Финляндии, ЛФ – в России чаще, чем во Франции, а азатиоприн (и др. цитостатики), аминохинолиновые препараты и соли золота в России – заметно реже, чем в двух других странах. По частоте применения системных ГК Россия занимала промежуточную позицию между более частым использованием ГК у больных РА во Франции и более редким – в Финляндии. В отношении применения ГИБП обнаружены только данные из Франции, где указано, что ингибиторы фактора некроза опухоли в течение 4-х недель, предшествующих проведенному там эпидемиологическому исследованию, получали 17,0% больных.

Таблица 5  
ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РА В 3-Х СТРАНАХ, %

Препарат	Россия		Франция [11]		Финляндия [10]
	ранее	сейчас	ранее	сейчас	
МТХ	24,0	69,0	58,0	45,0	48,0
ССЗ	25,0	13,5	17,0	11,0	30,0
ЛФ	10,0	15,0	8,0	8,0	-
Азатиоприн	3,0	1,5	5,0	8,5	-
Плаквенил	11,0	4,0	20,0	13,5	13,0
Золото	7,0	1,0	8,0	5,0	12,0
Сист.ГК	15,0	44,0	-	72,0	35,0

Мы провели также сравнение некоторых демографических и клинических показателей, полученных при изучении популяций больных РА в ряде стран Европы, с соответствующими данными, относящимися к нашей когорте российских больных (табл.6).

Из табл. 6 видно, что время проведения эпидемиологических исследований в других странах было более ранним, чем сроки выполнения настоящей работы. В популяции российских больных отмечен несколько больший процент женщин, больные к моменту исследования были несколько моложе, чем в других европейских странах, а длительность болезни к этому периоду была несколько меньшей, исключая Германию, (разница с Италией, например, достигла 3,3 лет).

Судя по основным клиническим показателям (длительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов, значение DAS28, процент внесуставных проявлений и сопутствующих заболеваний, величина ОСЗП), больные из России имели заметно более тяжелое течение РА с признаками более выраженной активности заболевания по сравнению с французской популяцией больных [11]. В то же время доля пациентов с выраженным снижением дееспособности, судя по проценту больных, отнесенных к III и IV ФК, в Италии и во Франции оказалась больше, чем в России.

### Обсуждение

Многоцентровое одномоментное эпидемиологическое исследование, проведенное с участием практикующих ревматологов из 25 центров страны, позволило получить достаточно объемную информацию о демографическом, социальном и трудовом статусе, а также о тяжести и активности болезни в репрезентативной группе больных РА – жителей Российской Федерации, находящихся в условиях реальной клинической практики.

Среди 1810 включенных в исследование больных ожидаемо преобладали женщины (84%, отношение жен.:муж. соответствовало 5,2:1). Средний возраст больных к моменту осмотра составлял 53,4 года, то есть не достигал официально установленного для России возраста выхода на пенсию даже для женщин (55 лет). Только четверть обследо-

Таблица 6  
СРАВНЕНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ БОЛЬНЫХ РА ИЗ НЕСКОЛЬКИХ СТРАН

Показатель	Германия [7] n=52444	Италия [8] n=200	Испания [9] n=788	Финляндия [10] n=1095	Франция [11] n=1109	Россия n=1810
Время исслед.	1993-97	1998	1999-00	2000	XI-XII00	III-V09
Пол (% жен.)	76,6	81,0	71,3	71,0	77,3	84,0
Ср. возраст, годы	57.1	55.3	61.0	62.4	56.7	53.4
Ср. возраст постан. диагноза, лет	47,3	-	48,0	-	46	44,7
Длит. б-ни, годы	8.7	12.5	10.0	11.3	10.6	9.2
Длит. утр.сков, мин	-	-	-	-	30	90
Число б/с*	-	-	3	-	7,2	12,4
Число п/с**	-	-	4	-	4,9	7,1
DAS 28	-	-	3,4	-	4,51	5,5
Внеуст. прояв, %	-	-	-	-	8,4	29,3/11,4#
Сопут. забол. %	-	-	-	-	45,0	67,0
ОСЗП, мм ***	-	-	-	-	48,0	55,0
ФК III и IV, %	-	49	-	-	53,0	32,2

Примечание: \*- б/с – число болезненных суставов, \*\* - п/с – число припухших суставов, \*\*\* - ОСЗП – общего состояния здоровья, оцененное пациентом с помощью ВАШ, # - тяжелые внесуставные проявления

ванных были старше 60 лет. Появление первых симптомов, сопоставимых с клиникой РА, относилось к еще более раннему возрасту – 43,9 года. Российские больные оказались более молодыми, чем пациенты из ряда европейских популяций (табл.6). Наши данные не подтверждают заключение американских экспертов, указывающих на нарастающее преобладание РА старших возрастных групп (в среднем – 66,8 лет), позволившее им отнести современный РА к «болезням старческого возраста» [12]. Возможно, одной из причин этих различий является существенно более низкая средняя продолжительность жизни в России, когда число жителей старшего возраста в стране оказывается недостаточным для заметного «накопления» стариков, больных РА.

Относительно молодой возраст наших больных, а также, вероятно, непрямая социально-экономическая ситуация в стране повлияли на их трудовой статус: почти половина обследованных

больных (44,6%) работали. Даже среди инвалидов было около 30% работающих (по специальности или со сменой профессии). Понятно, что регулярная зарплата обеспечивает лучшее материальное положение российскому больному и его семье, чем пенсия, в том числе – по инвалидности. Для сравнения – общее число работающих среди 1109 больных РА из французской популяции составляло менее 30% [11].

Установленную группу инвалидности имели 959 (53%) российских пациентов, причем почти 40% из них была определена III группа инвалидности, позволяющая продолжать трудиться, но дающая право на известные льготы, включая столь важное для больных дополнительное лекарственное обеспечение.

Уровень образования у отечественных больных РА был достаточно высоким: более трети пациентов имели высшее, 60% – среднее и только менее 3% – низшее образование. К сожалению, известно, что в современных условиях России уровень образования не является фактором, однозначно определяющим экономическое положение ее жителей.

Сохраняющийся менталитет россиян, рассматривающих семью как основную и естественную структуру общества, отразился в соотношении числа пациентов, живущих в семье, к живущим одиноко (88,5% и 11,5% соответственно). Во французской популяции больных, например, (данные конца 2000г.) это соотношение, составляло 77,8% и 21,3% [11], то есть одиноких больных было вдвое больше, чем в России. Понятно, что для больного-хроника, которым является пациент с РА, одиночество выступает как дополнительный негативный фактор, ухудшающий качество его жизни. В России этот фактор, скорее всего, имеет меньший вес, чем в западных странах, благодаря сохраняющемуся институту семьи и тенденции к совместному проживанию и оказанию помощи и поддержки больным родственникам.

Изученные нами данные, отражающие диагностический этап, преодолеваемый больным РА от начала болезни до установления окончательного диагноза, свидетельствует о достаточной длительности и сложности этого периода. Его средняя продолжительность составила 26 месяцев (колебания от 0 до 480 мес.; медиана=8 мес.[3;24]). При этом менее чем 15% больных понадобилось однократное обращение к врачу, сразу установившему диагноз РА. Около половины больных должны были приходиться к врачам разных специальностей до 5 раз, остальные – от 6 до 20-30 раз и более (!). Естественно, что обычно на начальном этапе пациент обращался к терапевту (участковому врачу) и в два раза реже – к ревматологу. Среди консультировавших его врачей фигурировали также хирург, невролог и другие специалисты. Неудивительно, что в качестве предварительных диагнозов нередко встречались остеоартроз, реактивные артриты,

подагра и даже такие «модные» в России диагнозы, как «остеохондроз», «ревматизм», и др. То есть знания врачей-неревматологов в отношении диагностики ревматических болезней, даже такого распространенного и диагностически очерченного, как РА, оставляют желать лучшего. Показательно в этом плане, что у подавляющего большинства больных (около 90%) окончательный диагноз РА был установлен именно ревматологом.

РА у обследованных 1810 российских больных в целом характеризовался как тяжелое и активное хроническое заболевание, сопровождающееся наличием РФ у 82% больных и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – у 71% из 539 пациентов, которым был проведен соответствующий анализ.

Об активности заболевания свидетельствовали такие клиничко-лабораторные показатели, как длительная утренняя скованность, значительное число болезненных и воспаленных (припухших) суставов, высокие средние значения СОЭ, преобладание 3-ей степени воспалительной активности. По оценке пациентов, общее состояние их здоровья было существенно ухудшено (среднее значение ОСЗП составляло 55 мм по ВАШ). Поэтому весьма высоким оказался средний интегральный показатель активности DAS 28 (5,5 баллов, при том что активность РА оценивается как высокая при значении DAS 28 >5,1 баллов) [13, 14].

Следует отметить, что столь высокие средние значения всех вышеназванных показателей активности болезни имелись в нашей когорте больных со средней длительностью РА, превышающей 9 лет, более половины которых находились в развернутой или поздней клинической стадии заболевания [15]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с мнением ряда зарубежных ученых, утверждающих, что воспалительная активность сохраняет важнейшую роль на всех этапах и стадиях РА, отражаясь на общем состоянии пациента и его функциональных возможностях [16,17]. К сожалению, в задачи нашей работы не входило определение повседневной функциональной активности пациентов с помощью специфического функционального индекса оценки здоровья (HAQ). Поэтому мы не могли изучить корреляции между величинами DAS28 и HAQ на собственном материале, хотя их тесная связь показана многими авторами [16-19].

Тяжесть РА, помимо стойкой высокой воспалительной активности, определяется также такими характеристиками, как выраженные нарушения функционального состояния (HAQ≥1,5), наличие типичной рентгенологической картины деструктивного полиартрита, количество и тяжесть внесуставных проявлений. В роли «маркера» тяжести болезни рассматриваются также сопутствующие (коморбидные) хронические заболевания[11]. Установлено, что коморбидность выявляется уже на ранних стадиях РА, возрастая по мере увеличе-

ния длительности основного заболевания, причем интенсивность роста числа и тяжесть этих заболеваний у больных РА превышает популяционную [20]. В исследованной нами когорте больных значимая сопутствующая патология выявлена в 67% случаев. Это были, в основном, кардиальные и бронхолегочные заболевания, болезни щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и ДПК, а также гастрит, пиелонефрит и др. О болезнях, являющихся прямым противопоказанием к проведению терапии ГИБП (туберкулез, онкопатология, частично-гепатиты) сообщили менее 5% опрошенных. Можно предположить (этот вопрос специально не изучался), что инвалидность более чем у 20% наших больных, связанная с иными помимо РА причинами, была обусловлена сопутствующими заболеваниями. Последние также могут оказаться препятствием к агрессивной терапии биологическими агентами.

Типичную Rg-картину эрозивного полиартрита имели 69% больных. Этот факт становится понятным, учитывая, что 45% составляли пациенты с очень ранней и ранней клиническими стадиями РА, при которых деструкция суставов может еще отсутствовать или быть минимальной (Rg-стадия I или II, но без эрозий). Однако по всем другим критериям больные полностью соответствовали диагнозу достоверного РА, что видно из данных табл.3.

Внесуставные проявления (ВП) РА выявлялись почти у трети больных. Чаще всего это были ревматоидные узелки (60% от всех ВП). Тяжелые (severe) ВП (периферическая нейропатия, кожный васкулит и язвы голеней, полисерозит, поражение глаз, синдром Шегрена и др.) имели 11,4% обследованных.

Сравнение основных параметров РА в разных европейских популяциях больных также продемонстрировало, что эта болезнь в России отличается более высокой активностью процесса и тяжестью клинической картины. Это очевидно при сопоставлении практически всех представленных величин у российских и французских пациентов (табл.6). Заметим, что французское исследование выполнено по схожему с нашим дизайну, представляло достаточный для сравнения фактический материал и являлось самым близким среди остальных по срокам проведения. Поэтому сравнение российской популяции с французской представляется наиболее корректным.

Следует остановиться на частоте ВП в этих двух популяциях. Первоначально различия по этому параметру представлялись необъяснимыми: у российских больных ВП встречались более чем втрое чаще по сравнению с французскими. Однако, вычленив ревматоидные узелки из общего числа ВП, зарегистрированных среди россиян, мы получили более сравнимые величины: 11,4% и 8,4% соответственно. Большинство зарубежных ревматологов используют критерии С.Туressон с соавт., которые не относят ревматоидные узелки к серьезным (severe) ВП, влияющим, как было показано,

на исходы РА, включая преждевременную смерть больных [21-23]. Именно этими критериями, как и мы, пользовались J.Sany и соавт. в своей работе. Поэтому выявившаяся 3-х процентная разница в частоте ВП между больными из двух разных стран, скорее всего, также свидетельствует о правомерности тезиса о большей тяжести РА в российской популяции.

На этом фоне некоторым противоречием выглядит распределение в разных популяциях больных тяжелых степеней общей функциональной недостаточности (ФК III и IV): в Италии их было 49%, во Франции - 53%, а в России только 32%. Остается предположить, что не все российские врачи применяют современную классификацию РА [15], где «глобальный» функциональный статус больных (функциональный класс) оценивается (как это делается во всем мире) в зависимости не только от профессиональной, но и непрофессиональной деятельности человека (отдых, досуг, общение с родственниками и друзьями и т.п.), а также от возможности обслуживать себя в быту [24]. Вероятно, происходит отождествление ФК с длительно использовавшейся в отечественной классификации «функциональной недостаточностью» (ФН), определяемой исключительно степенью нетрудоспособности больных и лишь при III степени ФН — еще и потерей возможности самообслуживания. По этому же принципу, только с обратной нумерацией, в России определяются и группы инвалидности. Косвенным свидетельством правомерности такого предположения явился обнаруженный нами факт полного совпадения процента больных, официально утративших трудоспособность (II и I группы инвалидности — 32%), и отнесенных к III и IV ФК (32,2%).

Обращаясь к данным по терапии больных РА, отметим, что в России в списке БПВП представлены все общепринятые фармакологические группы. Выявленные некоторые количественные различия в частоте применения тех или других БПВП в 3-х странах (табл.5), возможно, отражают определенные национальные предпочтения среди ревматологов разных стран. Необходимо также учитывать временной фактор: популяционные исследования во Франции и Финляндии проводились в 2000 г., а наше — в начале 2009г. За эти 9 лет могли произойти определенные сдвиги в схемах лечения больных РА, в частности, придание МТХ статуса «золотого стандарта», назначаемого как изолированно, так и в комбинации с другими синтетическими и биологическими БПВП. Частота его назначения у больных в России в 2009г. была заметно выше, чем во Франции и Финляндии в 2000г.

Таким образом, проведенное одномоментное многоцентровое эпидемиологическое исследование в рамках программы «ИРАКЛ» решило поставленную задачу — представило демографическую, социальную и клиническую характеристику и тера-

пию репрезентативной группы российских пациентов с РА. Эти данные могут использоваться в целях разработки перспективных программ улучшения специализированной помощи ревматологическим больным, в частности – как база для определения

потребности в современных ГИБП на муниципальном и федеральном уровнях.

**Авторский коллектив выражает большую признательность фармацевтической фирме Эббот в России за техническую поддержку в проведении исследования.**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Helmick ChG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimate of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 15-25.
2. Эрдес Ш., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 11-5.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Тер. архив.*, 2007, № 5, 5-8.
4. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. и соавт. Российский регистр больных, получающих ритуксимаб: результаты фармакоэкономического анализа. *Научно-практич. ревматол.*, 2009, 1, 76-82.
5. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Excellent reference document for recommendations on the use of biologic agents in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.*, 2008, 67(suppl 3):iii2-iii25.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, 31, 315-24.
7. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. *J Rheumatol.*, 2000, 27, 613-22.
8. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol.*, 2002, 20, 505-15.
9. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A et al. Rheumatoid arthritis in Spine: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.*, 2003, 62, 897-900.
10. Sokka T, Krishnan E, Hakkinen A, Hannanen P. Functional disability in rheumatoid arthritis patients compared with community population in Finland. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 59-63.
11. Sany J, Bourgeois P, Saraux A et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis.*, 2004, 63, 1235-40.
13. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity score that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 44-8.
14. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.*, 2005, 23, 593-9.
15. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2006, 1, 5-16.
16. Drossaers –Bakker KW, 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. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1854-60.
17. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue et al. Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term disability. *Ann Rheum Dis.*, 2008, 67, 1153-58.
18. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2009-17.
19. Smolen JS, Breedvelt FC, Schiff MH et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42, 244-57.
20. Berkanovic E, Hurvitz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol.*, 1990, 17, 888-92.
21. Turesson C., Jacobsson L., Bergstrom U., et al. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand.J.Rheumatol.*, 2000, 29, 1-8.
22. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S., et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2002, 29, 1, 62-7.
23. Turesson C., McClelland R.L., Christianson T.J.H., Matteson E.L. Severe extra-articular disease manifestations are associated with increase risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, 1, 70-5.
24. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1992, 35, 498-502.

Поступила 07.09.09

*Abstract*

*S.F. Erdes, O.M. Folomeeva, E.M.Y. Telnyh and heads of the centers*

**Results of cross-sectional epidemiologic study on determination of recombinant biological agents required for treatment of patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice. Report 1. Demographic, social, clinical and laboratory characteristics of Russian patients with rheumatoid arthritis.**

**Objective.** To get objective information characterizing demographic, social and clinical status of Russian pts with rheumatoid arthritis in real life clinical practice.

**Material and methods.** Cross-sectional epidemiologic observational study without any intervention in routine clinical practice (including administration of studied therapy and special methods of examination) was performed. It was based on cross-sectional collection of clinical data of pts actively visited the doctor or hospitalized during period from 01.03.2009 to 07.05.2009. 1810 pts with RA were included in 22 cities of Russian Federation during this time.

**Results.** New data about clinical features of RA and therapeutic approaches in real-life clinical practice of rheumatologists were obtained. Modern social and demographic characteristics of population of pts with rheumatoid arthritis were got. RA pts in Russia were shown to have higher activity and severity of the disease than in other countries.

**Conclusion.** Presented data can be used for development of perspective programs on improvement of specialized service for pts with RA.

**Key words:** *epidemiology, rheumatoid arthritis*