

Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ

Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Юлия Алексеевна Ермакова;
ermakova-mail@mail.ru

Contact:
Yulia Ermakova;
ermakova-mail@mail.ru

Поступила 16.05.14

Цель — оценить динамику активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений, их взаимосвязь между собой у больных ранним ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с ранним РА, вошедших в программу РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) в период с 2003 по 2007 г. Длительность заболевания на момент включения составляла <2 лет. Диагноз РА был установлен на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Ревматоидный фактор был обнаружен у 67,5% больных, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — у 57%. Женщин было 86,5%, медиана возраста составила 49 [40; 58] лет. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты (24%). Мониторинг проводился по принципу тщательного контроля. Оценка основных клинических и лабораторных параметров, индексов DAS28, HAQ, определение функционального класса, рентгенография кистей, стоп проводилась ежегодно.

Результаты. На протяжении 5 лет наблюдалась стабилизация уровня активности РА и функционального статуса. Медиана индекса DAS28 на момент включения составила 5,1 [4,49; 5,85], через 1, 2, 3, 4 и 5 лет — 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77], 3,12 [1,86; 4,32] соответственно. Медиана индекса HAQ — 1,125 [0,625; 1,75], 0,5 [0,125; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,75 [0,125; 1,125] соответственно. За весь период наблюдения отмечалась стойкая положительная корреляция между индексами DAS28 и HAQ (коэффициент корреляции 0,61–0,77). Несмотря на снижение DAS28 и HAQ, эрозивно-деструктивный процесс продолжал распространяться. На момент включения 16% пациентов имели эрозии в суставах, после 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения — 27,5; 38,5; 49,5; 58 и 73% соответственно.

Выводы. Выявленная положительная корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и HAQ свидетельствует о том, что снижение активности РА оказывает благоприятное воздействие на функциональный статус пациентов. Однако даже на фоне стабильного течения РА продолжают развиваться необратимые структурные изменения суставов, что может способствовать увеличению индекса HAQ, которое отмечалось после 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; исходы.

Для ссылки: Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ». Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):17–23.

TRENDS IN DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL STATUS, AND RADIOGRAPHIC CHANGES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A 5-YEAR FOLLOW-UP WITHIN THE RUSSIAN RADIKAL PROGRAM Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V.

Objective: to assess trends in disease activity, functional status, and radiographic changes, and their relationships in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 200 patients with early RA included in the RADIKAL (Early arthritis: diagnosis, outcomes, criteria, active treatment) program in the period 2003 to 2007. The duration of the disease at inclusion was <2 years. RA diagnosis fulfilled the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. Rheumatoid factor was found in 67.5% of the patients and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were detected in 57%. 86.5% of patients were female; median age was 49 [40; 58] years. The patients received traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents (24%). Monitoring was made according to the tight control principle. Determination of main clinical and laboratory parameters, DAS28, HAQ disability index (DI) and functional class, as well as hands and feet X-ray were done every year.

Results. There was stabilization of RA activity and functional status over 5 years. Median DAS28 at inclusion was 5.1 [4.49; 5.85], that after 1, 2, 3, 4, and 5 years was 3.05 [2.25; 4.43], 3.04 [2.07; 4.23], 2.55 [1.86; 3.74], 2.48 [1.78; 3.77], and 3.12 [1.86; 4.32], respectively. Median HAQ DI was 1.125 [0.625; 1.75], 0.5 [0.125; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], and 0.75 [0.125; 1.125], respectively. During the entire follow-up period, there was a stable positive correlation between DAS28 and HAQ DI ($r = 0.61–0.77$). Despite reductions in DAS28 and HAQ DI, destruction progressed. Joint erosions were seen in 16% of the patients at inclusion; and in 27.5, 38.5, 49.5, 58, and 73% at 1-, 2-, 3-, 4-, and 5-year of follow-up, respectively.

Conclusion. The found positive correlation between DAS28 and HAQ DI suggests that lower RA activity has a favorable impact on the functional status of patients. However, irreversible structural joint changes continue to develop in the presence of persistent RA course, which can cause a higher HAQ score that may be noted after 5 years of follow-up.

Keywords: early rheumatoid arthritis; outcomes.

For reference: Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):17–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-17-23>

Главной целью лечения ревматоидного артрита (РА) является достижение максимально низкой активности или ремиссии заболевания [1]. Современная фармакотерапия РА основывается на целенаправленном подавлении иммуновоспалительного процесса, который определяет темп разрушения суставов, развитие угрожающих жизни системных осложнений и формирование тяжелых изменений опорно-двигательного аппарата.

Адекватное, индивидуализированное лечение РА невозможно без правильного представления о взаимосвязи основных клинических, функциональных и рентгенологических показателей при этом заболевании. Однако такая информация может быть получена лишь в результате длительного наблюдения за течением РА, которое дает возможность в той или иной мере прогнозировать исход и ответ на терапию и позволяет выбирать оптимальную тактику ведения пациентов.

По мнению ведущих экспертов, имеется несомненная взаимосвязь между активностью РА и темпами его прогрессирования [2–8]. При этом корреляция между показателями активности и развитием функциональных нарушений наиболее выражена в первые годы течения болезни. Именно в этот период, при сохранении активности заболевания, есть риск развития серьезного структурного повреждения суставов, которое носит необратимый характер и в дальнейшем приводит к нарушениям биомеханики и значительному снижению качества жизни даже при уменьшении активности. Поэтому столь важно подавить активность РА наиболее полно и как можно скорее, в идеале – в первые месяцы после появления начальных симптомов.

В настоящее время повсеместно признается, что улучшение прогноза РА возможно лишь при условии тщательного контроля за развитием заболевания [9–12]. Такой подход позволяет быстро реагировать на возможную недостаточную эффективность, развитие неблагоприятных реакций или осложнений болезни [13].

S. Naig и соавт. [3] предприняли попытку определить влияние активности болезни на развитие функциональных нарушений. Авторы считают, что такое влияние может быть прямым или косвенным. Прямое связано с клиническими проявлениями воспаления, косвенное обусловлено деструктивными изменениями суставов, которые развиваются при сохранении воспалительной активности. По мере увеличения длительности заболевания значение прямого влияния уменьшается, косвенного – возрастает.

При оценке функциональной недостаточности необходимо учитывать, что сегмент, связанный с активным воспалением, действующим в настоящий момент, является полностью обратимым, тогда как сформировавшиеся структурные нарушения приводят к необратимой функциональной недостаточности [4].

Таким образом, подтверждение корреляции между активностью и скоростью прогрессирования РА имеет принципиальное значение для понимания формирования исходов данного заболевания. При этом прогрессирование структурных нарушений может быть связано не с активностью на какой-то определенный момент времени, а с особенностями течения болезни на протяжении достаточно длительного периода.

Особую значимость это приобретает при раннем РА, когда возможность влияния на течение заболевания наиболее велика [2, 14–18].

В России проблема раннего РА в последние годы интенсивно изучается. Тем не менее относительно немного отечественных работ посвящено изучению влияния активности РА на прогрессирование заболевания. Многолетние исследования, включающие значительные группы больных ранним РА, в России отсутствуют, поэтому данная тема представляется интересной и актуальной.

Целью нашего исследования явилась оценка взаимосвязи между показателями активности болезни, функциональным статусом и динамикой рентгенологических изменений у больных ранним РА в крупной российской когорте на базе многолетней программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение).

Материал и методы

В данное наблюдательное исследование, проводившееся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, вошли 200 больных, включенных в программу РАДИКАЛ в период с 2003 по 2007 г. Анализировались пациенты, которым при первом обследовании в клинике был установлен диагноз РА и которые в дальнейшем наблюдались на протяжении ≥ 5 лет. Длительность заболевания на момент включения составляла ≤ 2 лет. Первоначально было включено 448 больных, из них в процессе наблюдения по различным причинам (несоответствие критериям включения в настоящее исследование, убытие из региона, нерегулярные визиты к ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т. д.) выбыли 248 пациентов, в результате для статистического анализа доступны данные о 200 больных. Подробная характеристика когорты представлена в табл. 1.

В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ и АЦЦП пациенты среднего возраста, преимущественно женщины. На момент включения 126 (63%) пациентов имели умеренную активность заболевания, 66 (33%) – высокую, 8 (4%) – низкую. Большинство пациентов соответствовали II ФК. Из 200 человек 32 (16%) на момент включения уже имели эрозии в суставах по данным рентгенографии.

На протяжении 5 лет ежегодно проводилась оценка активности заболевания (число болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния здоровья больного по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывались наличие эрозий, рентгенологическая стадия по Штейнброчеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [19].

Назначение противоревматических препаратов и, при необходимости, их замена, осуществлялись согласно принципу тщательного контроля [9–12] и клиническим рекомендациям, с учетом переносимости и терапевтического ответа, каждые 3–6 мес. При необходимости коррекция терапии проводилась индивидуально на основании решения врачебного консилиума. Терапия начиналась с назначения МТ, доза которого по возможности повышалась до 25–30 мг/нед, с учетом переносимости. У ряда больных с противопоказаниями к назначению МТ первым препаратом был ЛЕФ или СУЛЬФ. При недостаточном ответе на синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) принималось решение о на-

значении комбинации сБПВП и ГИБП, как правило, ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α), при сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах. В более легких случаях назначалась монотерапия другим сБПВП, либо комбинированная терапия МТ+СУЛЬФ, либо «тройная терапия» МТ+СУЛЬФ+ГХ с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на первый иФНО α , как правило, проводилось переключение на ГИБП с иным механизмом действия. В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию сБПВП (см. табл. 1), 24% – ГИБП

Таблица 1 Характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, %:	
женщины	86,5
мужчины	13,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 10]
РФ-позитивные, %	67,5
АЦЦП-позитивные, %	57
DAS28, М \pm σ	5,14 \pm 1,13
HAQ, М \pm σ	1,21 \pm 0,71
ФК, п (%):	
I	57 (28,5)
II	139 (69,5)
III	4 (2)
IV	0
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), п (%)	32 (16)
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), п (%):	
I	8 (4)
II	187 (93,5)
III	4 (2)
IV	1 (0,5)
Терапия, %:	
МТ	57
ЛЕФ	18,5
СУЛЬФ	21,2
ГХ	3,3
ГИБП	24
ГК	42

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ФК – функциональный класс, МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2 Динамика активности РА за время наблюдения, п (%)

Срок наблюдения	Активность заболевания (DAS28-CO9)			
	0 (ремиссия)	I (низкая)	II (умеренная)	III (высокая)
Исходно	–	8 (4)	126 (63)	66 (33)
1 год	59 (29,5)	53 (26,5)	77 (38,5)	11 (5,5)
2 года	79 (39,5)	36 (18)	75 (37,5)	10 (5)
3 года	100 (50)	37 (18,5)	53 (26,5)	10 (5)
4 года	103 (51,5)	28 (14)	64 (32)	5 (2,5)
5 лет	76 (38)	29 (14,5)	76 (38)	19 (9,5)

(11,5% – инфликсимаб, 6,5% – адалимумаб, 5,5% – ритуксимаб, 0,5% – тоцилизумаб), 42% – ГК.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 17.0. Оценка корреляционной взаимосвязи между индексами DAS28 и HAQ проводилась путем определения коэффициента Спирмена.

Результаты

На момент начала исследования у большинства (63%) пациентов регистрировалась умеренная активность заболевания. Высокая активность отмечалась в 33% случаев.

Отдельно следует отметить, что у АЦЦП-позитивных пациентов (n=109) к 3-му году наблюдения и в дальнейшем чаще отмечалась более высокая активность РА. Исходно доля больных с умеренной и высокой активностью у данных больных и у АЦЦП-негативных пациентов составила 97 и 95% соответственно (p>0,05). Спустя 1, 2, 3, 4 года и 5 лет – 49,5 и 39,5% (p> 0,05), 45 и 40,5% (p>0,05), 38,5 и 23,5% (p<0,05), 42 и 27% (p<0,05), 52,5 и 42% (p>0,05) соответственно.

Среднее значение индекса DAS28 при включении в группу АЦЦП-позитивных пациентов составило 5,30 \pm 1,09, в отличие от группы АЦЦП-негативных, где оно было равно 4,94 \pm 1,18 (p<0,05). Спустя 1, 2, 3 и 4 года эти значения составили 3,65 \pm 1,66 и 3,19 \pm 1,28; 3,35 \pm 1,13 и 2,99 \pm 1,11; 3,15 \pm 1,49 и 2,65 \pm 1,12; 3,04 \pm 1,31 и 2,58 \pm 1,09 соответственно (p<0,05), через 5 лет – 3,57 \pm 1,55 и 3,31 \pm 2,41 (p>0,05).

Уже к концу 1-го года наблюдения удалось достичь существенного снижения активности РА, а более чем в половине случаев – низкой активности или ремиссии (табл. 2). Спустя 3 и 4 года количество таких пациентов составило 137 (68,5%) и 131 (65,5%) соответственно.

Однако к концу 5-летнего срока наблюдения частота обострений заболевания вновь возросла, о чем свидетельствует увеличение количества пациентов с умеренной и высокой активностью РА.

К концу 1-го года наблюдения было зафиксировано значительное уменьшение индекса DAS28 (p<0,05). На протяжении следующих 4 лет его значения оставались достаточно стабильными (табл. 3). Значения DAS28 за 5 лет снизились с 5,1 [4,49; 5,85] до 3,12 [1,86; 4,32] (p<0,05).

С течением времени отмечалось также уменьшение функциональных нарушений. Индекс HAQ на момент включения составил 1,125 [0,625; 1,75]. К концу 1-го года она снизилась до популяционного уровня. Это улучшение сохранялось до конца 4-го года.

К концу наблюдения отмечались некоторый рост активности и прогрессирование функциональных нарушений, что может быть отражением прогрессирования рентгенологической деструкции. Это согласуется с увеличением частоты обострений, на фоне чего значение Δ HAQ также снижается.

За период наблюдения выявлена положительная корреляция между индексами DAS28 и HAQ, максимально выраженная после 4 и 5 лет наблюдения, что может объективно отражать значительное влияние активности РА на функциональный статус.

Взаимосвязь активности с функциональным статусом также подтверждает тот факт, что у пациентов с функциональными нарушениями, соответствующими II ФК,

Таблица 3 Динамика индексов DAS28 и HAQ

Показатели	Срок наблюдения					
	0	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
DAS28,	5,1	3,05	3,04	2,55	2,48	3,12
Ме [25-й; 75-й перцентили]	[4,49; 5,85]	[2,25; 4,43]	[2,07; 4,23]	[1,86; 3,74]	[1,78; 3,77]	[1,86; 4,32]
HAQ,	1,125	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75
Ме [25-й; 75-й перцентили]	[0,625; 1,75]	[0,125; 1,0]	[0; 1,0]	[0; 1,0]	[0; 1,0]	[0,125; 1,125]
Коэффициент корреляции	0,61	0,57	0,75	0,75	0,79	0,77
ΔHAQ,	–	-0,500	-0,500	-0,500	-0,500	-0,375
Ме [25-й; 75-й перцентили]		[-0,875; 0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]	[-1,000; -0,125]

на протяжении всего срока наблюдения регистрировалась более высокая активность заболевания, чем при I ФК (табл. 4). Ко 2-му году исследования и в течение дальнейшего наблюдения у пациентов с I ФК среднее значение индекса DAS28 было <2,6. Больных с IV ФК не было. В данный анализ не были включены пациенты с III ФК, поскольку их было слишком мало (n=4).

При наличии низкой активности или ремиссии у пациентов чаще регистрировались популяционные значения индекса HAQ, соответственно функциональный статус данных больных был существенно лучше (табл. 5).

Отдельно следует обратить внимание на группу пациентов (28%; n=56), у которых ремиссия/низкая активность была достигнута на протяжении 1-го года и стойко сохранялась до конца наблюдения. Из них 26 (13%) к концу 1-го года имели стойкую ремиссию, I ФК, значения индекса HAQ, соответствующие популяционным, и сохранили данный функциональный статус на протяжении следующих 4 лет, что может свидетельствовать о достаточно благоприятном прогнозе. Следует отметить, что эти больные находились на монотерапии сБПВП, преимущественно МТ (n=15), СУЛЬФ (n=5), ЛЕФ (n=4), ГХ (n=1). Один пациент в дебюте заболевания получал ГИБП (инфликсимаб).

За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая нарушений функционального статуса, соответствующего IV ФК (табл. 6).

Как видно из табл. 6, к 5-му году наблюдения отмечается уменьшение числа пациентов с I ФК и увеличение доли больных со II ФК.

Несмотря на умеренную выраженность клинических и функциональных нарушений с течением времени, эрозивный процесс в суставах продолжал распространяться (см. рисунок).

Вероятно, увеличение индекса HAQ к концу наблюдения может быть связано с формированием необратимых структурных изменений суставов.

Существенное рентгенологическое прогрессирование, сопровождающееся изменением стадии РА, отмечалось у 23,5% пациентов (табл. 7). За 5 лет доля пациентов с III рентгенологической стадией возросла на 19%; IV стадия регистрировалась в 5% случаев.

Обсуждение

Уже к концу 1-го года наблюдения нами было отмечено снижение уровня активности РА, сохранившееся на протяжении следующих 4 лет. Состояние больных в целом оставалось стабильным.

У 29,5% больных после 1-го года была достигнута ремиссия (DAS28<2,6). Наибольшую частоту ремиссий мы

наблюдали спустя 3 и 4 года – 50 и 51,5% соответственно. На этих этапах было также максимальным число больных с ремиссией и низкой активностью РА – соответственно 68,5 и 65,5%. После 5 лет их доля уменьшилась до 52,5%, а ремиссия отмечалась в 38% случаев. На этом фоне наблюдалось увеличение индекса DAS28 – с 2,48 [1,78; 3,77] до 3,12 [1,86; 4,32].

Полученные данные позволяют задуматься о возможных причинах, в результате которых в ряде случаев наступает обострение заболевания. К ним могут относиться: менее тщательный контроль ведения пациентов, полная отмена или неадекватное снижение доз лекарственных препаратов, меньшая заинтересованность в контакте с врачом со стороны пациентов в связи с улучшением состояния и др.

Таблица 4 Взаимосвязь между индексом DAS28 и ФК

Срок наблюдения	ФК	DAS28
Исходно	I (n=57)	4,71±1,12
	II (n=139)	5,26±1,03
1 год	I (n=104)	2,84±1,45
	II (n=95)	4,06±1,32
2 года	I (n=110)	2,54±0,93
	II (n=88)	3,91±1,34
3 года	I (n=107)	2,33±0,89
	II (n=90)	3,52±1,48
4 года	I (n=98)	2,14±0,84
	II (n=95)	3,37±1,19
5 лет	I (n=71)	2,52±2,38
	II (n=119)	3,87±1,43

Примечание. Здесь и в табл. 5: во всех случаях p<0,001.

Таблица 5 Влияние активности РА на функциональный статус

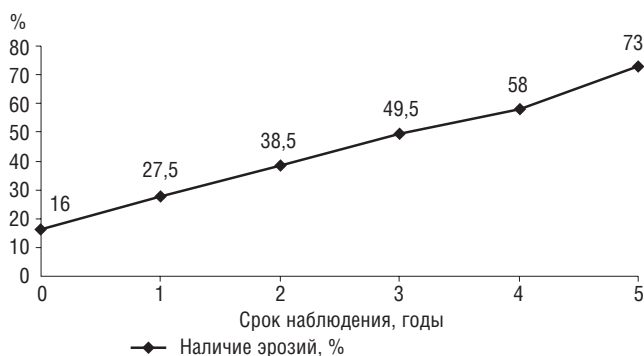
Срок наблюдения	Активность РА	HAQ<0,5
Исходно	Низкая/ремиссия (n=8)	–
	Умеренная/высокая (n=192)	–
1 год	Низкая/ремиссия (n=112)	79%
	Умеренная/высокая (n=88)	29,5%
2 года	Низкая/ремиссия (n=115)	76,5%
	Умеренная/высокая (n=85)	21%
3 года	Низкая/ремиссия (n=137)	76%
	Умеренная/высокая (n=63)	14,5%
4 года	Низкая/ремиссия (n=131)	78,5%
	Умеренная/высокая (n=69)	14,5%
5 лет	Низкая/ремиссия (n=105)	76%
	Умеренная/высокая (n=95)	13%

Схожие данные в отношении стабилизации активности РА на протяжении первых 5 лет заболевания были получены при проведении крупного исследования ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study) [20]. 278 пациентов с длительностью РА <6 мес находились под наблюдением в течение 5 лет, с ежегодным контролем основных клинических и функциональных параметров. На момент включения среднее значение индекса DAS28 составило $3,9 \pm 1,4$, спустя 1, 2, 3 года и 5 лет – $2,6 \pm 1,5$; $2,4 \pm 1,6$; $2,5 \pm 1,6$; $2,6 \pm 1,6$ соответственно.

Позднее в рамках данного проекта была сформирована когорта из 704 пациентов, получающих сБПВП, с целью определения частоты развития ремиссии, в частности пролонгированной (>2 лет). После 3, 4 и 5 лет наблюдения было зарегистрировано 25; 26 и 22% случаев развития ремиссии соответственно. 11% пациентов начиная с 3-го года наблюдения находились в состоянии длительной непрерывной ремиссии. Среднее значение индекса HAQ у этих пациентов снизилось с 0,79 до 0,13 и было достоверно меньше, чем в группе, где после 5 лет наблюдения отсутствовала ремиссия и где среднее значение индекса HAQ увеличилось с 0,92 до 1,1 ($p < 0,001$).

Таблица 6 Динамика ФК, n (%)

Срок наблюдения	ФК			
	I	II	III	IV
Исходно	57 (28,5)	139 (69,5)	4 (2)	–
1 год	104 (52)	95 (47,5)	1 (0,5)	–
2 года	110 (55)	88 (44)	2 (1)	–
3 года	107 (53,5)	90 (45)	3 (1,5)	–
4 года	98 (49)	96 (48)	6 (3)	–
5 лет	71 (35,5)	121 (60,5)	8 (4)	–



Динамика эрозивного процесса

Таблица 7 Изменение числа больных с различными рентгенологическими стадиями РА, n (%)

Срок наблюдения	Стадия РА (по Штейнбрюккеру)			
	I	II	III	IV
Исходно	8 (4)	187 (93,5)	4 (2)	1 (0,5)
1 год	2 (1)	191 (95,5)	6 (3)	1 (0,5)
2 года	1 (0,5)	183 (91,5)	13 (6,5)	3 (1,5)
3 года	–	173 (86,5)	24 (12)	3 (1,5)
4 года	–	166 (83)	29 (14,5)	5 (2,5)
5 лет	–	148 (74)	42 (21)	10 (5)

Авторы отмечают, что пациенты с длительной непрерывной ремиссией имели меньшее количество структурных повреждений и лучшие функциональные исходы [21].

В нашем исследовании пациенты с ремиссией и низкой активностью также имели более благоприятный функциональный статус на протяжении всего срока наблюдения. Так, в данной группе с большей частотой регистрировались популяционные значения индекса HAQ ($\leq 0,5$), в то время как в группе с наличием активности большинство пациентов имели более выраженные нарушения функционального статуса ($p < 0,001$).

У 28% пациентов ($n=56$) заболевание носило неактивный характер течения (ремиссия/низкая активность) на протяжении 4 лет; 13% из них находились в состоянии длительной непрерывной ремиссии, имели неизменный I ФК и значения HAQ, соответствующие популяционным ($\leq 0,5$).

В целом у пациентов с I ФК регистрировались достоверно меньшие значения индекса DAS28 (соответствующие низкой активности и ремиссии), чем в группе II ФК, где была зафиксирована умеренная активность.

Таким образом, пациенты, у которых была достигнута низкая активность или ремиссия, имеют лучший функциональный прогноз, а поддержание ремиссии дает возможность сохранить функциональный статус на популяционном уровне.

Согласно полученным данным, мы можем говорить о четкой корреляционной взаимосвязи между активностью заболевания и степенью функциональных нарушений. Так, максимальное значение индекса DAS28, равное 5,1 [4,49; 5,85], было отмечено на 1-м году исследования. Этому значению соответствовало максимальное значение HAQ, равное 1,125 [0,625; 1,75]. Снижение активности болезни привело к стабилизации функциональных нарушений: в течение четырех последующих лет значение HAQ не увеличивалось, за исключением последнего года, в конце которого оно составило 0,75 [0,125; 1,125], а значение DAS28 возросло до 3,12 [1,86; 4,32].

N. Courvoisier и соавт. [6] в своей работе также подчеркнули влияние активности на динамику индекса HAQ на протяжении 10 лет наблюдения. В исследование исходно был включен 191 пациент с ранним РА (длительность болезни <1 года). К концу исследования под наблюдением оставались 112 из них. Авторы отмечали положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем активности по DAS и развитием функциональных нарушений (HAQ): $r=0,56$ ($p < 0,0001$), $r=0,56$ ($p < 0,0001$), $r=0,58$ ($p < 0,0001$), $r=0,16$ ($p=0,0001$) – исходно, спустя 3 года, 5 и 10 лет соответственно.

Исходно индекс HAQ составил в среднем 1,29, далее – 0,53; 0,57; 0,75 (через 3 года, 5 и 10 лет соответственно).

Авторы показали, что в течение первых 10 лет болезни наблюдается медленное и умеренное прогрессирование функциональных нарушений.

Несмотря на стабилизацию клинических признаков активности и функционального статуса, обращает на себя внимание резкое рентгенологическое прогрессирование заболевания. Эрозии в суставах в начале наблюдения имели 16% больных, а после 5 лет их доля возросла до 73%, причем максимальное увеличение частоты эрозивного процесса в суставах пришлось на 5-й год наблюдения (прогрессирование 15%).

Схожие данные были представлены В. Combe и соавт. [22] при наблюдении 191 больного из когорты больных ранним (<1 года) РА. После 5 лет эрозии в суставах имели 77,6% из них. В начале наблюдения и после 3 лет они были выявлены в 32 и 75,5% случаев соответственно. Исходно среднее значение индекса HAQ составило $1,3 \pm 0,7$, после 5 лет – $0,6 \pm 0,6$. 90% пациентов после 5 лет имели улучшение функционального статуса. Финальные значения HAQ коррелировали с исходными, а также с уровнем боли по ВАШ, индексом Ричи, числом болезненных и припухших суставов, индексом DAS, СОЭ, уровнем С-реактивного белка и наличием эрозий в суставах. При многофакторном анализе независимыми предикторами прогрессирования функциональной недостаточности явились исходные значения индекса HAQ, индекса Ричи, СОЭ и наличие эрозий.

В исследованиях ряда авторов было показано, что с увеличением длительности заболевания клинические и лабораторные показатели активности имели тенденцию к улучшению, а рентгенологические изменения и функциональные нарушения прогрессировали [19, 23].

Так, при 10-летнем наблюдении 289 больных РА было обнаружено, что показатели активности через 5 и 10 лет существенно не изменились или незначительно снизились, в то время как рентгенологические признаки деструкции и проявления функциональной недостаточности достоверно увеличились [24].

D. Aletaha и J. Smolen [25] считают, что эрозивно-деструктивный процесс может протекать даже в том случае, когда достигнута ремиссия по DAS28.

Такой вывод сделан в ходе клинического исследования эффективности монотерапии МТ у пациентов с РА. В него были включены 864 пациента, 114 из которых после проведенного курса лечения соответствовали ремиссии по DAS28. Почти у каждого пятого (19,3%) наблюдалась остаточная припухлость суставов. При этом модифицированный индекс Шарпа возрастал более чем на 0,5 в год.

Авторы объясняют это погрешностью в оценке ремиссии при использовании индекса DAS28, в отличие от рекомендуемых ими SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index), которые допускали менее выраженные остаточные воспалительные изменения.

Наличие зависимости функционального статуса от рентгенологических изменений подтверждает исследование М. Расо и соавт. [5]. На протяжении первых 6 лет течения РА они наблюдали более значимую корреляционную взаимосвязь между DAS и HAQ, в то время как позднее суставная деструкция обладала более существенным влиянием на функциональный статус. В целом на поздних сроках авторами была отмечена тенденция к более медленному прогрессированию заболевания. После первичного снижения значения индекса DAS оставались относительно стабильными на протяжении всего течения болезни, чего нельзя сказать об индексе Шарпа, который объективно отражал продолжающееся рентгенологическое прогрессирование.

D.L. Scott и соавт. [26] был проведен крупный анализ публикаций, посвященных оценке взаимосвязи между развитием структурного повреждения суставов и функциональными нарушениями при РА на протяжении еще более длительного периода (до 20 лет). В обзор были включены 1303 статьи, 60 докладов. Большинство

исследований показало, что на ранних стадиях болезни между рентгенологическими изменениями и индексом HAQ не выявляется корреляционной взаимосвязи. Она начинает отчетливо проследиваться к 5–8 годам наблюдения (коэффициент корреляции варьирует от 0,30 до 0,50). Спустя 8 лет корреляция становится еще более выраженной (коэффициент корреляции 0,70). Авторами также было отмечено, что прогрессирование рентгенологических и функциональных изменений наблюдается на протяжении всего заболевания, однако с годами оно становится более медленным (максимальный период наблюдения 20 лет).

Умеренное прогрессирование функциональных нарушений к концу нашего исследования может быть связано с развитием к этому времени необратимых изменений в суставах на фоне распространения эрозивно-деструктивного процесса и повышением активности РА.

Отдельно следует отметить особенности течения РА в группе АЦЦП-позитивных пациентов. На протяжении первых 4 лет в данной группе отмечались более высокие значения индекса DAS28 ($p < 0,05$). Однако к концу наблюдения активность РА у этих пациентов достоверно не отличалась от соответствующих показателей негативных по АЦЦП больных.

Это может подтверждать тот факт, что наличие АЦЦП является маркером более тяжелого течения РА, особенно в первые годы болезни. Сохранение активности заболевания у этих пациентов может способствовать прогрессированию деструкции суставов, что негативным образом отразится на функциональном статусе.

Вероятно, группа АЦЦП-позитивных больных в первую очередь нуждается в своевременной начатой агрессивной терапии, позволяющей максимально снизить активность болезни и предотвратить структурные и функциональные нарушения.

Выводы

На фоне своевременной начатой терапии и тщательного контроля за течением заболевания у большинства больных РА удастся добиться существенного снижения воспалительной активности и уменьшения функциональных нарушений на протяжении первого года лечения. Однако эрозивный процесс, несмотря на клиническое улучшение, продолжает распространяться.

Положительная корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и HAQ подчеркивает важную роль активности заболевания в формировании функциональных изменений. Вероятно, именно активность должна быть основной мишенью терапии РА, направленной на предотвращение прогрессирования эрозивно-деструктивного процесса в суставах и улучшение функционального статуса пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
- Каратеев ДЕ. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):8–14 [Karateev DE. Basic trends and variability of rheumatoid arthritis evolution: long-term follow-up results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(1):8–14 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1375>
- Nair S, Bijlsma J, Werf JHVD, et al. Disease activity as an important treatment target for rheumatoid arthritis direct and indirect effects on functional disability over the disease course and the influence of intensity of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1840
- Smolen J, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):204. DOI: 10.1186/ar2535. Epub 2009 Jan 30.
- Paco MJ, Welsing PM, Anke M, van der Gestel AM. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):2009–17. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L
- Courvoisie N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Disability and radiographic damage in the first 10 years of rheumatoid arthritis, a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):164.
- Van den Broek M, Driven L, Klarenbeek N, et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the BEST study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):106. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1837
- Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, et al. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):168–71. DOI: 10.1136/ard.2010. Epub 2010 Nov 29.
- Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1409–10. DOI: 10.1136/ard.2007.076463
- Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2)
- Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>. Epub 2011 Dec 30.
- Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. 2010;(3):23–30 [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imamedinova GR, et al. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis in relation to the time after the initiation of basic anti-inflammatory drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(3):23–30 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-439>
- Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский медицинский журнал. 2002;10(22):1009–10. [Nasonov EL. Why early diagnostics and treatment of rheumatoid arthritis is necessary? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(22):1009–10 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русский медицинский журнал. 2002;10(6):294–301 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis from positions of evidential medicine: new recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(6):294–301 (In Russ.)].
- Каратеев ДЕ. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;(3):32–6 [Karateev DE. Retrospective investigation of the results of long-term treatment with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(3):32–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1357>
- Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34(2):87–90.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.290>
- Skoumal M, Wottawa A. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Austriaca*. 2002;29(2):52–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1563-2571.2002.01043.x>
- Jayakumar K, Boonen A, van der Heijde D, et al. Evolution of radiographic progression in RA using different scoring methods: Larsen, Sharp van der Heijde (SVDH), and simplified erosion narrowing score (SENS). Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Copenhagen, Denmark, June 10–13, 2009. Abstract FRI0135.
- Jayakumar K, Norton S, Dixey J, et al. Sustained clinical remission in RA: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):169–75. DOI: 10.1093/rheumatology/ker250. Epub 2011 Nov 16.
- Combe B, Cantagrel A, Goupille P, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2344–9.
- Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Joint count tenderness and swelling scores are improved over 5 years in patients with rheumatoid arthritis, while scores for joint deformity and limited motion, as well as for radiographic and functional status, show disease progression. *Scand J Rheumatol*. 1994;98:40 (abstract).
- Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective follow-up of patients with rheumatoid arthritis 1986–96. *J Rheumatol*. 2001;28(11):2409–15.
- Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3702–11. DOI: 10.1002/art.30634.
- Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):122–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.122>