

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭРОЗИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Ю.В. Автушенко, О.А. Клищенко
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования*

Цель. Создание прогностической модели эрозивного артрита у больных с ранним ревматоидным артритом (рРА) на основе результатов динамического наблюдения в течение 12 месяцев.

Материал и методы. Обследовано исходно и через 12 мес. 129 больных рРА с длительностью заболевания $6,5 \pm 0,3$ мес. Помимо общепринятого клинического обследования определялись ревматоидный фактор (РФ), антикератиновые антитела (АКА), антиперинуклеарный фактор (АПФ), антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Проводилась рентгенография суставов с оценкой прогрессирования изменений по методу Sharp. Исходно 86 больным выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) и 58 больным магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов кистей с контрастированием. Пациентам назначался сульфасалазин (45 чел.), метотрексат (45 чел.), лефлуномид (39 чел.) по общепринятым схемам. Проводился многофакторный сравнительный анализ данных у больных с неэрозивным и эрозивным артритом, диагностированным через 12 мес. наблюдения. Для создания модели эрозивного артрита использовался метод пошаговой логистической регрессии.

Результаты. Факторами риска развития эрозивного артрита при рРА явились: отёк костного мозга при МРТ исследовании с контрастированием ($p < 0,001$), серопозитивность по АЦЦП ($p < 0,001$), гиперваскуляризация синовиальной оболочки по данным УЗИ ($p < 0,01$), 3 степень клинико-лабораторной активности ($p < 0,01$), длительность заболевания > 16 нед. ($p < 0,01$), утренняя скованность > 35 мин ($p < 0,01$), серопозитивность по РФ ($p < 0,05$), артрит суставов кистей ($p = 0,04$). При наличии ≤ 2 факторов риска вероятность эрозивного процесса при рРА через 12 мес. составила 20%, при наличии ≤ 4 факторов – 50%, при ≥ 5 факторов – 96%. Применение метотрексата и лефлуномида при рРА существенно замедляло развитие деструктивных изменений при лучшей переносимости последнего.

Заключение. При создании математической модели эрозивного артрита при рРА наиболее значимыми факторами риска явились отёк костного мозга по данным МРТ и серопозитивность по АЦЦП. Ранняя цитостатическая терапия значительно улучшала прогноз течения рРА.

Ключевые слова: *ранний ревматоидный артрит, эрозивный артрит, факторы риска, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид*

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции достигает 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца [6,7,8,25]. Ежегодная частота возникновения новых случаев составляет около 0,02% [11]. Ранний ревматоидный артрит (рРА) – условно выделяемая клинико-патогене-

тическая стадия РА с длительностью активного синовита не более 1 года, характеризующаяся отсутствием паннуса – морфологической основы суставной деструкции [20]. Установлено, что примерно в 70% случаев эрозивно-деструктивные изменения в суставах проявляются в течение первых 3-6 месяцев от дебюта заболевания, что определяет неблагоприятный прогноз течения РА [2,4,18,21]. Внедрение новых методов иммунологической и лучевой диагностики позволяет сократить сроки ди-

агностики, ускорить назначение иммуносупрессивной терапии и, следовательно, улучшить прогноз заболевания [1,5,16,17,18,28,29]. Однако факторы риска неблагоприятного прогноза рРА окончательно не определены, что требует дальнейшего изучения [19,22,24,26].

Целью исследования явилось создание прогностической модели прогрессирования деструктивных изменений в суставах у больных с рРА на основе результатов динамического наблюдения в течение 12 месяцев.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 129 больных рРА исходно и через 12 мес., находившихся на обследовании и лечении в отделении терапии №1 СПб МАПО, Городском ревматологическом центре (больница №25), ревматологическом центре Северо-Западного окружного медицинского центра МЗ РФ. Диагноз РА был установлен по критериям ACR (1987г) [15]. Среди обследованных больных преобладали женщины в возрасте от 18 до 81 года, средний возраст которых составил $55,2 \pm 1,05$ лет. Длительность заболевания на момент первичного обследования составляла от 3 нед. до 12 мес. и равнялась в среднем $6,5 \pm 0,3$ мес. 66 (51,2%) больных рРА были серонегативными по РФ. Среди пациентов преобладала суставная форма заболевания - 81 (62,8%) чел., 2 степень активности иммунновоспалительного процесса - 77 (59,7%) больных, I - 30 (23,2%) и II - 78 (60,5%) рентгенологические стадии заболевания по классификации Штейнбрюкера а также I функциональный класс РА - 77 (59,7%) больных.

После установления диагноза больным методом случайной выборки была назначена базисная терапия: 45 больных получали сульфасалазин в дозе 2 г в сутки; 45 - метотрексат per os или в/м в дозе 10 мг/нед; 39 - лефлуномид 100 мг/сут 3 дня, затем по 20 мг/сут. 24 пациентам (20%) с 3 степенью активности были назначены низкие дозы преднизолона перорально (5-10 мг/сут).

При объективном обследовании осуществлялась оценка суставного синдрома с помощью суставного индекса Ritchie, определялось число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), оценивался функциональный индекс здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ), определялась степень активности заболевания по 3-х балльной шкале, оценивались функциональный класс РА и эффект проводимой терапии с использованием индекса DAS4 [10].

Оценивались показатели гемограммы, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Проводилось исследование панели аутоантител: ревматоидного фактора (РФ), антикератиновых антител (АКА), антипери-

нуклеарного фактора (АПФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). РФ определялся методом агглютинации частиц латекса (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Для выявления АКА и АПФ применялся метод непрямой иммунофлюоресценции в оригинальной модификации, с использованием тканей крысы и эпителиальных клеток щеки здорового донора в качестве субстрата [9]. Для выявления АЦЦП использовался метод иммуноферментного анализа DIASTAT (Axis Shield, UK) в соответствии с инструкцией производителя. Рентгенографию кистей, стоп и крупных суставов в прямой проекции выполняли на аппарате "Sireskop CX" Siemens. Оценку прогрессирования изменений в суставах через 12 мес. динамического наблюдения проводили по методу Sharp (1985) [30]. Исходно 86 больным выполнено ультразвуковое (УЗИ) исследование кистей на аппарате "Voluson 730 Pro" GE, 58 больным выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей на магнитно-резонансном томографе "Signa Infinity" GE с контрастным усилением препаратами Омнискан, Magnevist (Schering). Проводился многофакторный сравнительный анализ демографических, клинико-лабораторных данных и результатов лучевых методов обследования у больных с неэрозивным и эрозивным артритом по данным рентгенографии, диагностированным в дебюте и через 12 мес. наблюдения.

Полученные данные обрабатывались с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5). Сравнение частотных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера; сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрата, модуля ANOVA и корреляционного анализа. Для создания прогностических моделей использовались методы построения классификационных деревьев и пошаговой логистической регрессии [3].

Результаты и обсуждение

При первичном рентгенологическом обследовании эрозивный артрит определялся у 36 (27,9%) больных рРА. Количество эрозий у каждого пациента колебалось от 1 до 4 и было в среднем $2,6 \pm 1,2$. Через 12 мес. наблюдения отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика: эрозивные изменения были выявлены у 83 больных (65%), количество эрозий у обследованных пациентов составило от 1 до 8 (в среднем $5,4 \pm 2,8$).

При оценке демографических показателей, влияющих на прогрессирование рРА, отмечено, что у женщин исходно отмечалась более высокая по сравнению с мужчинами клинико-лабораторная и иммунологическая активность, определяемая по

наличие внесуставных проявлений (40,6% и 18,9%, $p<0,01$), величине СОЭ ($32,5\pm 1,99$ мм/час, и $25,4\pm 2,6$ мм/час $p<0,01$) и ЦИК (0,11 0,03 ед и 0,09 0,02 ед, ($p<0,01$), что согласуется с данными других исследователей [23]. Значения индекса Sharp через 12 мес. достоверно возросли как у мужчин, так и у женщин по сравнению с исходными величинами (с $12,6\ 9,7$ до $39,2\pm 11,3$, $p<0,05$) у муж. и с $16,8\pm 11,7$ до $43,21\pm 16,32$, $p<0,05$) у жен.), однако исходные и конечные значения достоверно не различались среди лиц разного пола.

Отмечено, что у больных рРА старше 45 лет достоверно чаще по сравнению с более молодыми пациентами развивался полиартритический вариант суставного синдрома (64,1% и 33,3%, $p<0,01$), имелась серопозитивность по РФ (62,6 % и 29%, $p<0,001$), а также определялись более высокие значения индекса Sharp через 12 мес. наблюдения ($63,1\pm 3,7$ и $33,9\pm 5,6$, $p<0,01$).

Нами установлены прямые корреляционные взаимосвязи между длительностью заболевания и СРБ ($r=0,41$, $p=0,03$), HAQ ($r=0,32$, $p=0,02$), DAS4 ($r=0,49$, $p=0,049$), количеством эрозий через 12 мес. наблюдения ($r=0,36$, $p=0,04$). Эти данные дополняют ранее полученные сведения о том, что длительность заболевания более 12 нед. и высокие значения СРБ в дебюте заболевания являются установленными предикторами быстрого развития эрозивного процесса [21].

При объективной оценке суставного синдрома отмечено, что через 12 мес. наблюдения эрозивные изменения развивались достоверно чаще у больных рРА с артритами суставов кистей в дебюте заболевания - 48/62 больных (65,75%) по сравнению с больными с суставным синдром другой локализации в дебюте - 23/67 (34,25%), $p=0,04$.

Прогностическую значимость имела также и длительность утренней скованности при рРА, которая составляла в среднем $66,5\pm 16,5$ мин. Отмечено, что при длительности утренней скованности > 35 мин эрозивный артрит через 12 мес. развивался достоверно чаще, чем у больных с меньшей

её продолжительностью (69,3% и 30,7%, $p<0,01$). Динамика индекса Sharp через 12 мес. у этих больных была также достоверно большей по сравнению с исходными значениями ($18,75\pm 3,2$ и $47,5\pm 13,4$, $p<0,01$), чем у больных с меньшей продолжительностью утренней скованности в дебюте ($16,35\pm 4,2$ и $31,6\pm 11,2$, $p=0,047$).

Нами не выявлено взаимосвязи между интенсивностью прогрессирования эрозивных изменений в суставах и характером дебюта суставного синдрома (острый или постепенный), а также вариантом начала суставного синдрома (моноартрит/ олигоартрит/ полиартрит). Полученные данные согласуются с материалами других исследований [2].

Значимость определения аутоантител при рРА для прогнозирования эрозивного процесса представлена в табл. 1. По нашим данным, за 12 мес. наблюдения число больных с серопозитивным по РФ вариантом возросло с 63 (48,8%) до 106 (82,3%). У больных с серопозитивным рРА в дебюте по сравнению с серонегативным вариантом отмечались большие продолжительность утренней скованности ($127,4\pm 56,6$ мин и $44,2\pm 37,6$ мин, $p<0,01$), ЧБС ($29,8\pm 1,7$ и $24,4\pm 1,9$, $p<0,05$), DAS4 ($5,8\pm 0,5$ и $3,8\pm 0,3$, $p<0,01$), значения СРБ ($230,9\pm 57,9$ мг/л и $68,6\pm 18,0$ мг/л, $p=0,01$), индекса Sharp ($28,23\pm 3,21$ и $14,31\pm 2,35$, $p<0,01$), а также большая частота развития эрозивного артрита через 12 мес. наблюдения (72% и 27,8%, $p<0,05$). Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что по шкале доказательности РФ является одним из ведущих факторов быстрого прогрессирования эрозивных изменений в суставах у пациентов с РА, хотя чувствительность его при рРА невысока [12,30]. Установлена также прогностическая значимость определения АКА и АПФ для оценки прогноза течения рРА. Из табл. 1 видно, что частота развития эрозивного артрита при серопозитивных вариантах по АКА и АПФ была достоверно выше, чем при серонегативных ($p<0,05$). Наибольшее значение в плане прогнозирования эрозивного артрита через

Таблица 1

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭРОЗИВНОГО АРТРИТА ПРИ рРА ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ РФ, АКА, АПФ И АЦЦР ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ

Выявляемость аутоантител	РФ+ n=63	РФ- n=66	АКА+ n=47	АКА- n=54	АПФ+ n=56	АПФ- n=45	АЦЦР+ n=33	АЦЦР- n=19
Частота развития эрозивного артрита через 12 мес (абс/%)	45 72,2%**	18 27,8%	32 68,7%*	15 28,4%	34 61,2%*	10 22,2%	27 80,3%***	7 34,5%

Примечание : + выявляемость аутоантител в диагностических титрах; - отсутствие диагностического титра аутоантител; * $p<0,05$ - достоверность различий в частоте выявления эрозивного артрита у больных при выявлении АКА+ по сравнению с АКА- и АПФ+ по сравнению с АПФ-; ** $p<0,01$ - достоверность различий в частоте выявления эрозивного артрита у больных при выявлении РФ+ по сравнению с РФ-; *** $p=0,001$ - достоверность различий в частоте выявления эрозивного артрита у больных при выявлении АЦЦР+ по сравнению с АЦЦР-.

12 мес. определение АЦЦП в дебюте заболевания. При серопозитивности по АЦЦП у больных с рРА выявлялась более высокая клиничко-лабораторная активность заболевания по сравнению с серонегативными вариантами по показателям DAS 4 ($5,3 \pm 0,4$ и $3,3 \pm 0,2$, $p=0,03$), продолжительности утренней скованности ($168,2 \pm 77,8$ мин и $45,3 \pm 15,6$ мин, $p < 0,01$), СРБ ($147,6 \pm 56,2$ мг/л и $16,9 \pm 17,2$ мг/л, $p < 0,001$), СОЭ ($32,2 \pm 3,2$ мм/час и $21,6 \pm 3,0$ мм/час, $p < 0,05$), индексу Sharp ($25,32 \pm 6,21$ и $13,8 \pm 7,2$, $p < 0,01$) и частоте развития эрозивного артрита через 12 мес. наблюдения (80,3% и 36,5%, $p=0,001$). Диагностическая значимость АЦЦП в дебюте заболевания подтверждена для агрессивного течения рРА данными исследований последних лет [17].

Результаты выявленных изменений при рРА по данным УЗИ и МРТ кистей представлены в табл. 2, демонстрирующей большую чувствительность МРТ по сравнению с УЗИ в плане выявления эрозий, патологического выпота и теносиновита при рРА. Значимость УЗИ и МРТ исследований для прогнозирования развития эрозивного артрита через 12 мес. у больных рРА с отсутствием эрозий

частота развития эрозивного артрита при рРА через 12 мес. лечения лефлуномидом, метотрексатом и сульфасалазином у больных с отсутствием эрозий при исходном рентгенологическом обследовании. Оказалось, что частота развития эрозивных изменений была меньшей при лечении лефлуномидом (20%) и метотрексатом (37%), чем в группе больных, получавших сульфасалазин (53%). Через 12 мес. наблюдения в последней группе было отмечено достоверное увеличение индекса Sharp относительно его исходных значений ($28,4 \pm 2,5$ и $48,45 \pm 4,32$, $p=0,038$). При этом у 64,4% больных данной группы сульфасалазин был отменён в связи с неэффективностью. Нами не отмечено достоверной динамики индекса Sharp относительно исходных значений через 12 мес. наблюдения у больных, получавших лефлуномид ($22,7 \pm 4,3$ и $26,6 \pm 4,7$, $p=0,55$) или метотрексат ($31,2 \pm 5,03$ и $32,6 \pm 8,2$, $p=0,24$). Однако при назначении метотрексата мы отмечали развитие побочных эффектов, требующих его отмены, у большего числа больных по сравнению с лефлуномидом (33% и 2%, $p < 0,001$).

Наряду с этим была выявлена прямая корреля-

Таблица 2
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УЗИ И МРТ ИССЛЕДОВАНИЙ КИСТЕЙ БОЛЬНЫХ рРА (АБС, %)

	УЗИ (n=86)	МРТ (n=58)
Выпот в полости суставов	70/81%	56/97%
Теносиновит	52/66,2%	43/75%
Эрозии	65/ 75,6%	45/ 77,20%
Гиперваскуляризация синовиальной оболочки	45/52,3%	Не определяется
Отек костного мозга	Не определяется	27/47,3 %

при первичном рентгенологическом обследовании представлена на рис.1. По нашим данным, гиперваскуляризация синовиальной оболочки, отражающая наличие воспалительного синовита, при УЗИ суставов кистей определялась достоверно чаще у больных с формированием эрозивных изменений в суставах через 12 мес. по сравнению с пациентами, не имеющими эрозий (75,8% и 22,2%, $p < 0,01$). Наибольшую значимость для прогнозирования эрозивного процесса через 12 мес. имел отёк костного мозга, выявленный при МРТ исследовании. Так, признаки отёка костного мозга при МРТ кистей определялись достоверно чаще у больных с развитием эрозивного артрита по сравнению с больными рРА, не имевшими эрозий через 12 мес. наблюдения (88,5% и 11,5%, $p < 0,001$).

Известно, что существенную роль в замедлении темпов прогрессирования эрозивного артрита при РА оказывает базисная противовоспалительная терапия [13,14]. На рис. 2 представлена

Рисунок 1
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭРОЗИВНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ рРА ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ С ОТСУТСТВИЕМ ЭРОЗИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПО ДАННЫМ УЗИ И ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ МРТ ИССЛЕДОВАНИЙ



Примечание * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Рисунок 2
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭРОЗИВНОГО АРТРИТА ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДОМ, МЕТОТРЕКСАТОМ И СУЛЬФАЛАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ С РА С ОТСУТСТВИЕМ ЭРОЗИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ



ционная зависимость между временем начала базисной терапии от дебюта суставного синдрома при рРА и числом эрозий через 12 мес. наблюдения ($r=0,37$, $p<0,01$).

На основании данных комплексного обследования 38 больных рРА, не имевших эрозивных изменений в суставах по данным рентгенографии при первичном обследовании, методом построения классификационных кластеров были выделены наиболее значимые факторы риска. В дальнейшем с помощью метода логистической регрессии была построена модель для прогнозирования эрозивного артрита при рРА.

Для прогноза развития эрозий были выделены наиболее значимые параметры:

Z_1 - отёк костного мозга по данным МРТ ($p<0,001$), Z_2 - серопозитивность по АЦЦ ($p<0,001$), Z_3 - гиперваскуляризация синовиальной оболочки по данным УЗИ ($p<0,01$), Z_4 - 3 степень клинико-лабораторной активности ($p<0,01$), Z_5 - длительность заболевания > 16 нед. ($p<0,01$), Z_6 - утренняя скованность в дебюте > 35 мин ($p<0,01$), Z_7 - серопозитивность по РФ ($p<0,05$), Z_8 - дебют заболевания с артрита кистей ($p=0,04$).

Логистическая функция пошаговой логистической регрессии для прогнозирования эрозивных изменений при рРА имела следующий вид:

$$y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi)), \text{ где } \psi = 29,2 * Z_1 + 3,6 * Z_2 + 0,4 * Z_3 + 0,9 * Z_4 + 0,4 * Z_5 + 2,7 * Z_6 + 1,4 * Z_7 - 2,9 * Z_8 - 2,9, \quad p<0,001$$

Данная логистическая модель прогнозирования эрозивного артрита при рРА имеет высокую чувствительность (96,4%) и специфичность (90,9%).

Анализ значимости диагностических характеристик выделенных факторов показал, что каждый из них вносит существенный вклад в прогнозирование эрозивного процесса при рРА, что требует оценки совокупности факторов. Однако наибольший прогностический вклад вносит МРТ исследование суставов кистей с контрастированием, выявляющее отёк костного мозга (специфичность 85,7% и диагностическая точность 71,9%), а также иммунологическая диагностика с определением АЦЦП (специфичность 73,3% и диагностическая точность 72,6%).

Таким образом, при рРА удаётся выделить наиболее значимые прогностические критерии развития эрозивного процесса в суставах в ближайшие 12 мес.: отёк костного мозга по данным МРТ исследования и серопозитивность по АЦЦП. Можно полагать, что они взаимосвязаны определёнными, а именно, патогенетическими механизмами развития РА, а именно, антиген-специфической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, приводящей к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, а также антител к компонентам синовиальной оболочки, что способствует её гиперплазии, образованию паннуса, разрушающего суставной хрящ и субхондральную кость.

Насколько эти критерии будут устойчивыми для дальнейшего прогнозирования течения РА, можно будет установить с помощью более длительных проспективных наблюдений.

Выводы

1. У 65% больных рРА происходит прогрессирование эрозивных изменений в суставах в течение первых 12 месяцев заболевания.

2. Наиболее значимыми факторами риска для развития эрозивного артрита при рРА являются: отёк костного мозга, выявляемый на МРТ суставов кистей с контрастированием, и серопозитивность по АЦЦП.

3. Выделены 3 группы риска развития эрозивного артрита при рРА. При наличии двух и менее факторов риска вероятность появления эрозивного процесса через 12 мес. составляет 20%, при наличии 4-х и менее 50%, более 5-и факторов - 96%.

4. При лечении больных рРА через 12 мес. наблюдения метотрексат и лефлуномид, по сравнению с сульфасалазином оказали больший эффект по снижению клинико-лабораторной активности и замедлению темпов развития суставной деструкции. Отмечена лучшая переносимость лефлуномида по сравнению с метотрексатом при их длительном назначении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. с соавт. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер. архив, 2004, 76(12), 64-69.
2. Борткевич О.П. Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов у больных с ранним ревматоидным артритом и прогнозирование его течения. Укр. ревматол. журн., 2003, 3 (13), 62-68.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М., Медиа Сфера, 2001, 342-392.
4. Каратеев Д.Е., Иванова М.М. Базисная терапия ревматоидного артрита и исход болезни: ретроспективная оценка данных многолетнего наблюдения. Научно-практич. ревматол., 2001, 1, 5-12.
5. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П. с соавт. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) при раннем ревматоидном артрите. Мед. иммунол., 2004, 6 (1-2), 57-66.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб, Мед Масс Медиа, 2000, 3-96.
7. Мазуров В.И. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний. Мед. иммунол., 2001, 3 (2), 187-193.
8. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Под ред. В.И. Мазурова. Клинич. ревматол. Рук. для врачей. С-Пб., Фолиант, 2005, 87-140.
9. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Еливанова Е.П. с соавт. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркерами агрессивного течения ревматоидного артрита. Мед. иммунол., 2003, 5 (5), 599-608.
10. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методич. пособ. для врачей. М., 2001, 32.
11. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русс. мед. журн., 2002, 10(6), 294-301.
12. Насонов Е.Л. Принципы доказательной медицины в ревматологии. Лечение ревматоидного артрита. Качество жизни, М., 2003, 3, 26-33.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите-ранняя комбинированная терапия. Русс. мед. журн., 2005, 13(24), 1573-1576.
14. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная оценка эффективности делагила, сульфасала зина и метотрексата (12 месячное наблюдение). Научно-практич. ревматол., 2003, 4, 44-48.
15. Arnett F. C., Edworthy S., Bloch D. A. et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1988, 31(3), 315-324.
16. Backhaus M., Burmester G., Sandrock D. et al. Comparison of sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of partial tears of finger extensor tendons in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61, 895-904.
17. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Rheumatol., 2003, 42, 677-680.
18. Brahee DD, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Clinical and radiological manifestations of the rheumatoid wrist. A comprehensive review. J. Manipul. Physiol. Ther., 2003, 26(5), 323-329.
19. Devauchelle Pensec V., Saraux A. et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. J. Rheumatol., 2001, 28, 2603-2607.
20. Emery P., Breedveld F. C., 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, 290-297.
21. Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence? Ann. Rheum. Dis., 2003, 2, SP 0001.
22. Grassi W., Filippucci E. et al. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 98-104.
23. Harrison B., Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatol., 2000, 39, 939-949.
24. Kroot E.J.A., de Jong B.A.W., van Leeuwen M.A. et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 2000, 43, 1831-1835.
25. Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J.M. et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J. Rheumatol., 2002, 29, 2278-2287.
26. McGonagle D., Conaghan P.G., O'Connor P. et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. Arthr. Rheum., 1999, 42, 1706-1711.
27. McQueen FM, Benton N, Perry D. et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts

- radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48 (7), 1814-1827.
28. Peterfy C. G, MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 473-477.
 29. Serafin-Krol M, Ciechomska A, Tlustochowicz W. et al. Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis. *Pol. Merkurius Lek.*, 2003, 15 (89), 491-494.
 30. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K. et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatol.*, 2000, 42, 939-946.
 31. van der Heijde D.M.F.M. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.*, 1999, 6, 743-745.

Поступила 25.07.06

Abstract

I.B. Belyaeva, V.I. Mazurov, Y.V. Avtushenko, O.A. Klicenko

Risk factors of erosive process development in early rheumatoid arthritis

Objective. To construct an erosive arthritis prognostic model in pts with early rheumatoid arthritis (ERA) using the results of follow up during 12 months.

Material and methods. 129 pts with ERA (mean disease duration $6,5 \pm 0,3$ months) were examined at baseline and after 12 months. Besides usual clinical examination rheumatoid factor (RF), antikeratin (AKA), antiperinuclear (APA), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA) were evaluated. Radiological damage was assessed according to Sharp method. At baseline hand joints ultrasonographic examination (SGE) was performed in 86 and magnetic resonance imaging (MRI) - in 58 pts. Sulfasalazine was given to 45, methotrexate - to 45 and leflunomide to 39 pts according to usual schemes. Multifactor comparative data analysis was performed in pts with erosive and non erosive arthritis diagnosed after 12 months of follow up. Step-type logistic regression was used to construct erosive arthritis model.

Results. Contrast MRI proved bone marrow edema ($p < 0,001$), ACCPA positivity ($p < 0,001$), SGE signs of synovial tissue hypervascularization ($p < 0,01$), III degree of the clinico-laboratory activity ($p < 0,01$), disease duration more than 16 weeks ($p < 0,01$), morning stiffness more than 35 min ($p < 0,01$), RF seropositivity ($p < 0,05$), hand joint arthritis ($p = 0,04$) were shown to be risk factors of erosive arthritis development. At presence of 2 or less risk factors probability of erosions development was 20%, 3-4 risk factors - 50% and 5 or more risk factors - 96%. Methotrexate and leflunomide significantly reduced development of destruction. The latter showed better tolerability.

Conclusion. While constructing of mathematic model of erosive arthritis in ERA MRI proved bone marrow edema and ACCPA positivity were shown to be the most significant risk factors. Early cytostatic therapy significantly ameliorates ERA prognosis.

Key words: *early rheumatoid arthritis, erosive arthritis, risk factors, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide*