

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

Кафедра ревматологии
ММА им. И.М. Сеченова; кафедра
внутренних болезней №3
ММА им. И.М. Сеченова

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В статье приведены современные данные по тактике лечения раннего ревматоидного артрита. Обсуждаются основные ошибки врачей при использовании симптоматических противовоспалительных средств. С использованием данных международных исследований и собственных данных авторов обсуждается выбор базисного противовоспалительного препарата. Приведены основные исходы ревматоидного артрита через 5—10—15 лет от дебюта при контролируемом лечении.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты, контролируемое лечение, исходы ревматоидного артрита

TREATMENT STRATEGY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

N.V. Chichasova, Ye.L. Nasonov, G.R. Imametdinova, M.Z. Kanevskaya

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;
Third Department of Internal Medicine, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The paper presents the currently available data on treatment policy in early rheumatoid arthritis. It discusses physicians' basic errors in the use of symptomatic anti-inflammatory agents. The choice of a first-line anti-inflammatory agent is discussed, by using the data of international studies and the authors' own findings. The main outcomes of controlled treatment for rheumatoid arthritis 5-10-15 years after its onset are discussed.

Key words: early rheumatoid arthritis, glucocorticosteroids, first-line anti-inflammatory drugs, controlled treatment, outcomes of rheumatoid arthritis

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых тяжелых хронических заболеваний человека. Заболевание характеризуется выраженным воспалением с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, многолетним персистированием активности воспаления и постепенным разрушением структур суставов и периартикулярных тканей. В течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становятся инвалидами [1]. Кроме того, многие авторы сообщают, что РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет [2, 3], хотя при контролируемом многолетнем лечении больных продолжительность их жизни может быть сопоставима с общепопуляционной [4, 5].

Необходимость как можно более раннего назначения обоснованной индивидуально подобранной терапии при РА в настоящий момент не вызывает сомнения. Однако до сих пор исходы при РА (утрата функциональной способности и снижение качества жизни, утрата способности к труду, развитие жизнеугрожающих осложнений — амилоидоз, кардиоваскулярная патология и др., уменьшение продолжительности жизни) не позволяют говорить о широком

внедрении методов лечения, направленных на подавление активности и прогрессирования этого тяжелого заболевания [6—8].

Говоря о лечении ранней стадии РА, хотелось бы осветить некоторые практические вопросы лечения и ведения больных РА, оценки прогностически неблагоприятных факторов, оценки мониторинга успешности терапии.

Лечение РА ориентировано на подавление активности и прогрессирования заболевания [9]. Для лечения воспалительного процесса используются 2 вида терапии: симптоматическая терапия нестероидными (НПВП) или стероидными противовоспалительными препаратами; терапия медленно действующими препаратами (базисная терапия). Симптоматические средства способны уменьшить выраженность воспаления в синовиальной оболочке, боль и скованность, однако эти препараты не влияют на течение РА. Это является доказанным для НПВП. В последние годы XX столетия появился ряд исследований, в которых обсуждалась способность глюкокортикоидов (ГК) замедлять прогрессирование эрозивного процесса в мелких суставах кистей и стоп у больных РА [10]. Однако эта возможность

не подтвердилась при проведении многолетних контролируемых исследований.

Нами был проведен анализ выраженности эрозивного артрита у больных, получавших ($n=89$) и не получавших ($n=159$) ГК в дебюте заболевания, через 3, 5, 10 и 15 лет РА [11]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В течение первых 10 лет не выявлено достоверных различий в выраженности деструктивного артрита в зависимости от использования ГК, а через 15 лет выраженность деструкции была выше у больных, получающих ГК (рис. 1, а). Оценка медианы числа эрозий в этих группах больных показала, что начиная с 5-го года болезни число больных с более выраженными проявлениями деструкции было достоверно больше при использовании ГК (см. рис. 1, б). При обсуждении роли ГК в лечении РА большинство авторов утверждают, что ГК чаще используются у больных с более высокой активностью болезни и, соответственно, с большей вероятностью быстрого прогрессирования деструкции, поэтому мы выделили из каждой группы по 25 человек, сопоставимых по полу и возрасту и имевших в дебюте РА III степень активности, и проанализировали динамику эрозивного процесса за 15 лет проспективного наблюдения. Оказалось, что и между этими подгруппами больных различий в темпе прогрессирования в оцениваемые сроки не было, а медиана числа эрозий через 15 лет РА была достоверно выше при использовании ГК (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика больных в дебюте РА

Показатель	Не получавшие ГК ($n=159$)	Получавшие ГК ($n=89$)
Возраст, годы	42,5±13,84	42,3±13,48
Активность, % больных		
I степень	12	8
II степень	58	47
III степень	30	45
Внесуставные проявления/ повышение t° , % больных	66/34	82/39
ФК III–IV, % больных	52	59

К настоящему времени сформулированы рекомендации EULAR по ведению больных с ранним артритом [12], в которых на основании анализа многих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и трех систематических обзоров четко сформулировано место ГК в лечении ранней стадии РА: системно ГК могут взвешенно назначаться как **средства, дополнительные к базисной терапии**. Европейский комитет по изучению международных клинических исследований представил разноречивые данные по РКИ. В исследовании J. Kirwan [10] добавление преднизолона (7,5 мг/сут) к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) при раннем РА приводило к достоверно меньшему уровню деструкции через 2 года; A. van Everdingen и соавт. [13] провели сравнение 10 мг/сут преднизолона с НПВП и показали преимущества использования ГК, получив через 2 года счет Ларсена [14] 0,28 и 0,26. Существует еще ряд исследований, в которых показана меньшая деструкция на ранней стадии РА при использовании ГК по сравнению с НПВП или плацебо. При сравнении комби-

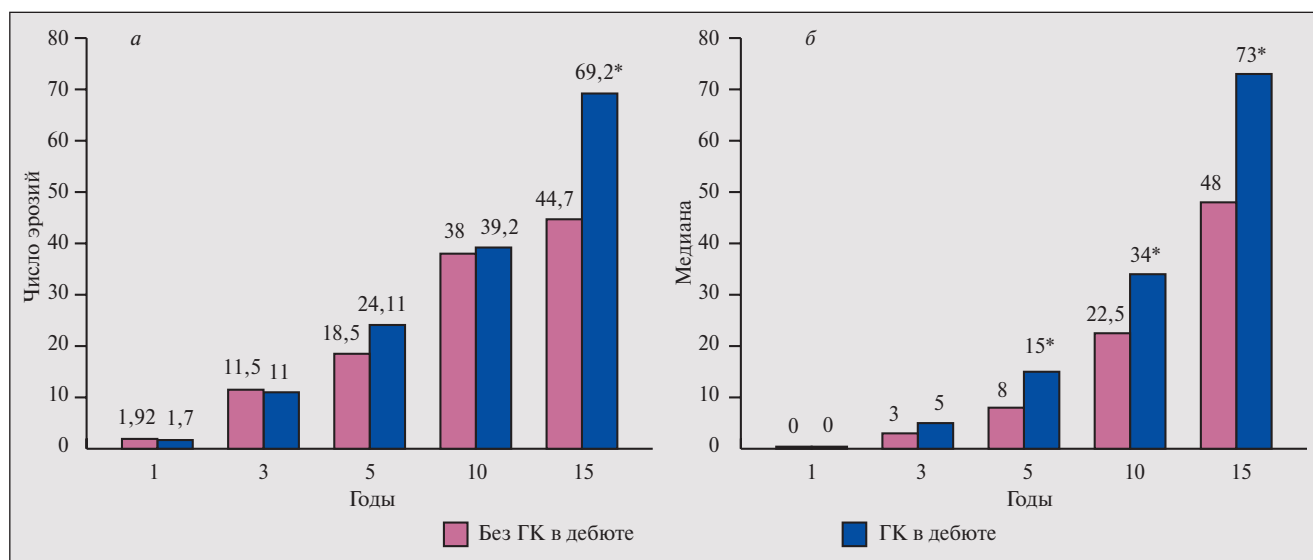


Рис. 1. Число эрозий (а) и медиана числа эрозий (б) на этапах проспективного наблюдения у больных, получавших ($n=89$) и не получавших ГК ($n=149$) в дебюте заболевания (собственные данные). Здесь и на рис. 2: * — различия достоверны

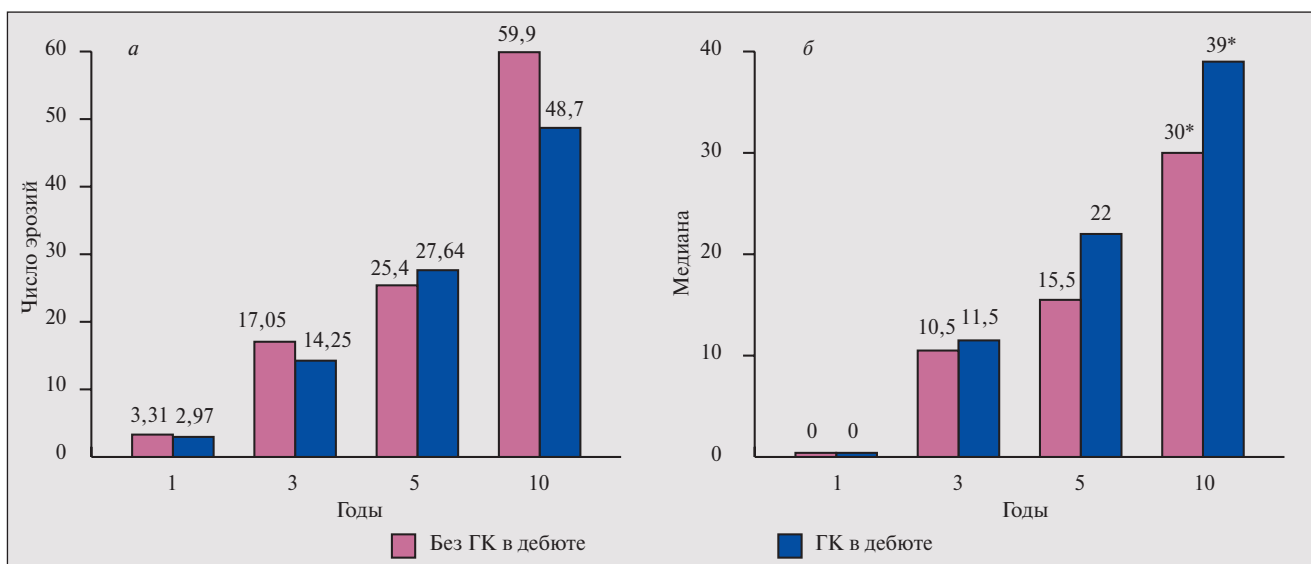


Рис. 2. Число эрозий (а) и медиана числа эрозий (б) при III степени активности в дебюте РА (по 25 больных в каждой группе)

нации низких доз ГК с БПВП и назначения только базисных средств есть данные как о преимуществе комбинации [15, 16], так и об отсутствии таких преимуществ [17, 18]. Учитывая, что ГК оказывают множественные побочные действия, ряд которых выявляется через несколько лет применения даже низких ($\leq 7,5$ мг/сут) доз, отношение к их использованию при РА должно быть обдуманным. Хорошо известно, что длительное использование ГК при РА неизбежно ведет к развитию кортизонозависимости, остеопороза, увеличению частоты компрессионных переломов позвонков (даже при дозе 2,5 мг/сут), асептических некрозов головок крупных суставов [19], уменьшает продолжительность жизни больных [20]. Проведение пульс-терапии у больных активным РА не может рассматриваться как рутинный метод лечения. Этот вид лечения должен быть запасным видом терапии, используемым при особых вариантах РА (генерализованный васкулит, множественная непереносимость и/или неэффективность базисных препаратов).

Основные ошибки, которые совершают практические врачи при планировании лечения раннего РА, можно сформулировать следующим образом:

- задержка с назначением БПВП при отсутствии всех семи диагностических критериев ACR (1987);

- переоценка роли симптоматической стероидной терапии: распространенное мнение, что повышение СОЭ > 40 мм/ч является показанием для назначения ГК; неоправданно частое и многократное введение ГК внутрисуставно в течение одной госпитализации;

- окончание действия внутривенно или внутрисуставно вводимых ГК (через 1–1,5 мес соответственно, т.е. неэффективность терапии ГК) прини-

мается за обострение РА и ведет к повторному использованию ГК с формированием кортизонозависимости;

- отсутствие системы регистрации параметров активности и прогрессирования РА на этапах лечения с постоянной оценкой выраженности эффекта и своевременной коррекцией терапии;

- слабая информированность пациентов о тяжести РА, его исходах, возможных видах терапии.

Появление в последние годы высокоэффективных БПВП (лефлуномид), внедрение в практику расширенного диапазона доз метотрексата (10–25 мг/нед), появление в Российской Федерации биологических агентов (ремикейд — инфликсимаб, ритуксимаб) позволяют добиться отчетливого эффекта при активном раннем РА в течение 2–6 нед, что еще более сужает показания к назначению ГК. Со стратегической точки зрения стремление врача в течение первой госпитализации купировать все проявления активности РА (чаще всего применением ГК как системно, так и внутрисуставно) приводит к отсутствию возможности оценить ответ на базисную терапию, назначенную одновременно со «стероидной атакой». Современный клиницист должен отдавать себе отчет в том, что обострение РА через 4 недели после внутрисуставного введения дипроспана или через 6–8 нед после проведения пульс-терапии свидетельствует об отсутствии эффекта данных способов лечения и, соответственно, служит противопоказанием для повтора этих процедур.

Таким образом, при раннем артрите необходимо стремиться к ранней постановке диагноза, регистрировать исходные параметры активности и прогрессирования, оценить прогноз. Однозначных прогностически неблагоприятных параметров при РА не существует. Тем не менее в соответствии с послед-

ними рекомендациями EULAR у каждого больного с ранним РА должны быть оценены следующие показатели, указывающие на развитие персистенции активности и эрозивного артрита: число припухших суставов, СОЭ или уровень С-реактивного белка — СРБ (последний показатель лучше коррелирует с активностью синовита, чем СОЭ), уровень ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллированному пептиду (анти-ЦЦП) и рентгенологические изменения в суставах кистей и стоп. Пациенты, имеющие риск персистирования активности и/или развития эрозий суставов, нуждаются в назначении БПВП.

Выбор БПВП при раннем РА

Выбор медленно действующего базисного средства делается с учетом степени активности воспаления на данном этапе, достоверности диагноза (наличия устойчивых высоких титров РФ, эрозий в суставах, ревматоидных узелков). В соответствии с рекомендациями, разработанными Институтом ревматологии РАМН и Ассоциацией ревматологов России [21], и в соответствии с рекомендациями EULAR у больных со стойким и/или эрозивным артритом терапия БПВП должна начинаться в течение первых трех месяцев от дебюта симптомов, даже если они формально не соответствуют диагностическим критериями РА [12]. На рис. 3 представлен алгоритм выбора препарата в различных клинических ситуациях. Известно, что аминохинолиновые препараты и сульфасалазин уступают по эффективности метотрексату, лефлуномиду и ряду других БПВП. Однако ретроспективный анализ течения РА более чем у 600 наших пациентов показал, что назначение плаквенила или делагила в первые месяцы РА даже при отсутствии явного эффекта в период их применения ассоциировалось с лучшим исходом болезни через 15—20 лет. Использовать эти средства можно при отсутствии уверенности в диагнозе РА. В последующем при активации болезни к ним можно присоединить другие базисные средства либо изменить базисную терапию. Сульфасалазин более эффективен при серонегативных вариантах РА. Чаше всего первым базисным препаратом при РА назначают метотрексат, что нашло отражение и в последних рекомендациях EULAR [12]. Это связано с достаточной эффективностью и относительно хорошей переносимостью метотрексата.

В последние годы появились РКИ и отечественные исследования, показавшие, что лефлуномид (Арава) также может быть эффективным первым назначенным БПВП при раннем РА (рис. 4) [22, 23]. Хотя лефлуномид относительно недавно стал применяться для лечения РА, он быстро был внедрен в клиническую практику. Преимущества применения лефлуномида заключаются в следующем:

- быстрое развитие эффекта (рис. 5);
- равнозначная эффективность при раннем РА и на его развернутой стадии (рис. 6);
- хорошая переносимость препарата и возможность длительного применения у больного с сохранением клинического эффекта при непрерывном лечении до 5 лет [25, 26].

Эти данные международных исследований совпадают и с нашим опытом. Появление эффекта Аравы отмечается через 4—5 нед от начала терапии у большинства больных [27]. В целом эффект развивается у 94% больных с активным РА. Причем у половины больных к четырем месяцам терапии эффективность достигает 50—70% улучшения (хороший и очень хороший эффекты лечения). Через 12 мес лечения эффективность Аравы отмечается более чем у 90% больных и сохраняется на том же уровне при продолжении лечения в более длительные сроки. Особенно хочется отметить быструю нормализацию уровня СРБ при назначении лефлуномида. Концентрация СРБ через 1 мес терапии снижается практически в 2 раза — с 2,83 до 1,46 мг% ($p < 0,001$) в среднем на группу, достигая нормального уровня у 24 из 50 больных. Следует отметить, что СРБ, по мнению многих авторов [28] и по нашим данным

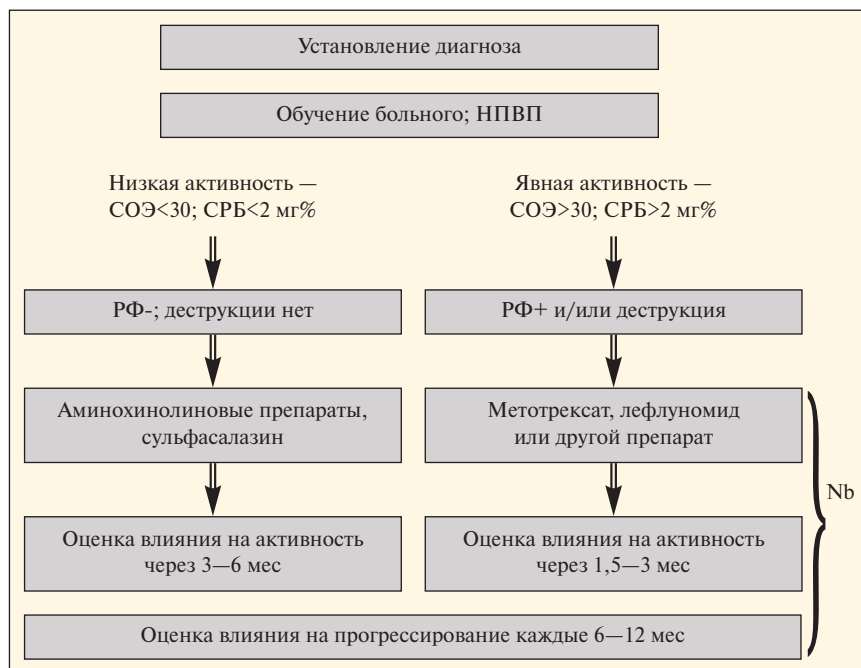


Рис. 3. Лечебный алгоритм при раннем РА

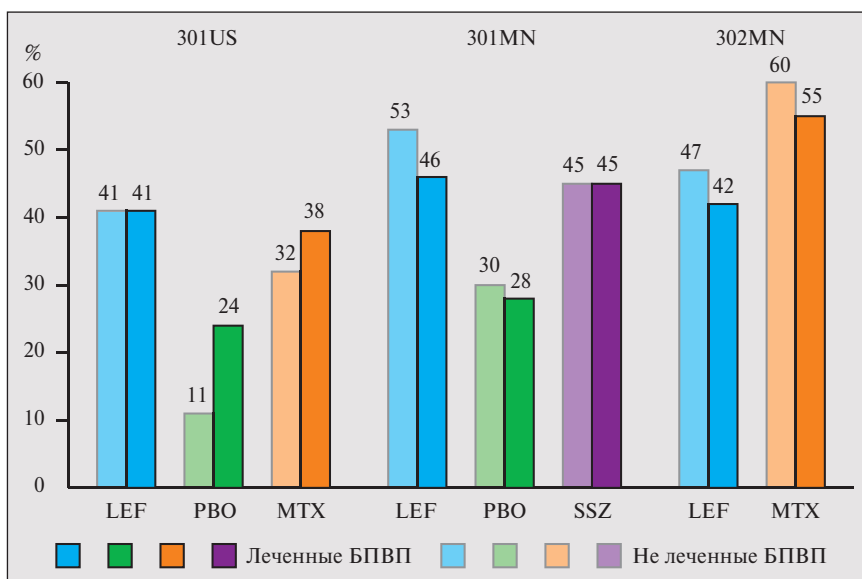


Рис. 4. Одинаковый эффект лефлуномида у леченных и не леченных БПВП больных РА
LEF — лефлуномид, PBO — плацебо, MTX — метотрексат, SSZ — сульфасалазин.
Strand et al. 1999 Arch Intern Med 159:2542; Smolen et al. 1999 Lancet 353:259;
Emery et al. 2000 Rheumatology 39:655

[29], гораздо лучше коррелирует с активностью воспалительного процесса при РА, чем СОЭ. Арава одинаково эффективна у больных разных возрастных групп.

Арава замедляет рентгенологическое прогрессирование, причем резкое уменьшение появления новых эрозий в суставах кистей и стоп отмечалось уже через 6 мес от начала терапии, тогда как при применении других БПВП отчетливое замедление прогрессирования деструкции отмечается к 12 мес непрерывной терапии. Нами впервые описан случай репарации костной эрозии у больного с длительным активным РА через 18 мес лечения Аравой на фоне

заболеваний, транзиторное повышение уровня ферментов печени, кратковременное нестабильное течение артериальной гипертензии свидетельствуют лишь о возможной или неоцененной их связи с приемом препарата (с учетом длительного приема НПВП, наличия сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии). Не отмечалось тяжелого течения инфекционных заболеваний, выраженного нарушения функции печени, стойкого повышения артериального давления, резистентного к гипотензивной терапии. За 5-летний период лечения лефлуномидом не было зафиксировано ни одного случая развития серьезных побочных проявлений.

Назначение других БПВП в качестве первого средства может иметь место при наличии противопоказаний к назначению метотрексата или лефлуномида. В таких случаях врач должен использовать весь арсенал БПВП, так как отсрочка с началом базисной терапии приводит к ухудшению исходов РА.

Начиная с 1970-х годов мы проводили базисную терапию РА в соответствии со следующими принципами [12]:

- раннее назначение всем больным с активным РА;
 - многолетнее контролируемое лечение с постоянной оценкой степени подавления активности и прогрессирования РА;
 - тщательный мониторинг переносимости, предупреждение потенциально тяжелых осложнений;
 - активное участие больного в лечении (!).
- Результаты раннего назначения БПВП и тщательного контроля за успешностью и переносимостью

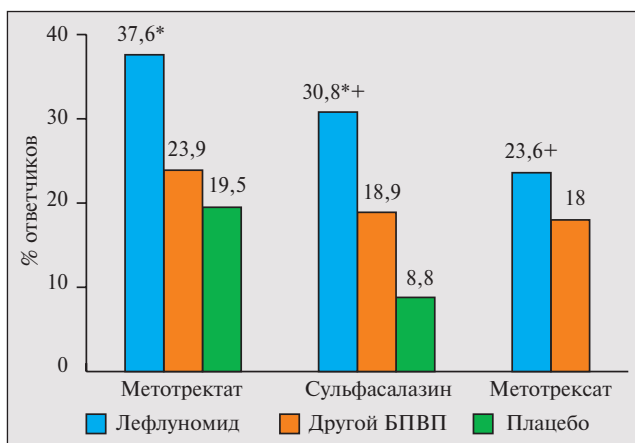


Рис. 5. Лефлуномид — эффект проявляется через 4 нед после 1-го приема
PL — плацебо, SSZ — сульфасалазин, MTX — метотрексат.
Schiff et al. 2000 Drugs Today 36:383.
* $p < 0,032$ по сравнению с плацебо; * $p < 0,031$ по сравнению с сульфасалазином и метотрексатом

**Стремиться к лучшему
в лечении ревматоидного
и псориатического артрита**



расширить возможности

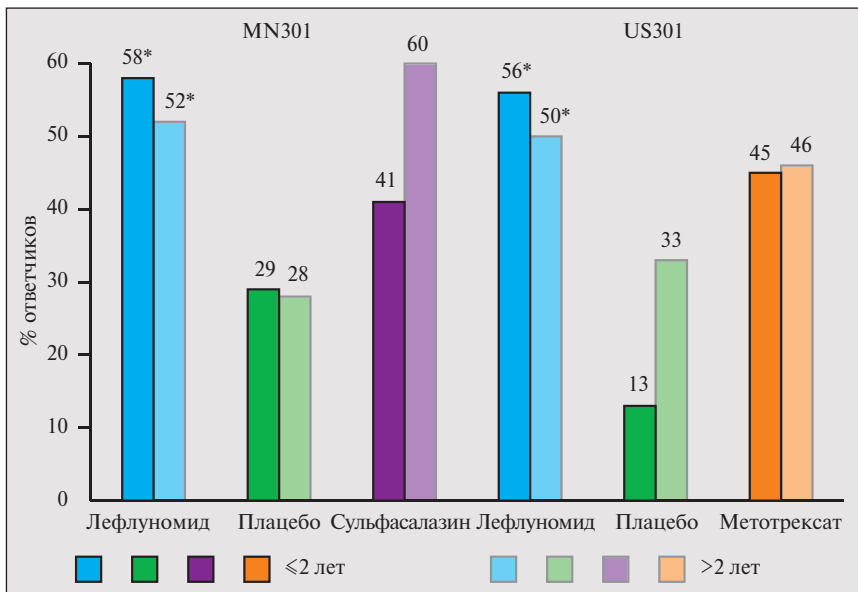


Рис. 6. Равный эффект левфлуномида при раннем и позднем РА.

Scott et al. 1998 Arthritis Rheum 41 (Suppl 9):S155; Fleischmann et al. 1998 Ann Rheum Dis S102
* $p \leq 0,001$ по сравнению с плацебо

стью лечения на этапах проспективного наблюдения подтверждают, что исход РА может быть улучшен. В лечении больных мы использовали в общепринятых дозах алкилирующие цитостатики (хлорамбуцил, циклофосфамид, проспидин), цитостатики из группы антиметаболитов (азатиоприн, метотрексат), парентеральные (кризанол, тауредон, миокризин) и пероральные (ауронофин — ридаура, ауропан) препараты золота, Д-пеницилламин, циклоспорин А, левамизол, сульфасалазин, аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил). Выбор препарата зависел от степени активности РА (при высокой активности не использовались аминохинолиновые производные), наличия сопутствующей патологии, наличия препарата в аптечной сети. Всех больных обучали контролю переносимости того или иного

лечения решался вопрос о коррекции терапии. Последовательность применения базисных средств преимущественно определялась организационными обстоятельствами.

Отдаленные исходы (выраженность деструкции, степень утраты функции, частота развития ремиссий длительностью более 2 лет, выживаемость больных) через 5, 10 и 15 лет проспективного наблюдения были оценены у 240 больных достоверным РА по критериям ACR (1987).

Наблюдение и лечение больных осуществлялось по одинаковым принципам и с одинаковой методикой оценки параметров болезни на кафедре внутренних болезней №3 1-го лечебного факультета и на кафедре ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. Больные в зависимости от дли-

Таблица 2. Клиническая характеристика групп больных РА к началу наблюдения

Показатель	1-я группа (n=62)	2-я группа (n=72)	3-я группа (n=106)
Средняя длительность РА до назначения БПВП, мес	2,7	8,43	24,08
Средний возраст больных к дебюту РА, годы	41,8	43,2	45,3
Активность РА к началу БПВП, % больных			
I степень	15	18	14
II степень	52	42	48
III степень	33	40	38
Серопозитивность по РФ, % больных	60	82	77
Форма с внесуставными проявлениями, % больных	74	74	87
ФК, % больных			
I	11	10	21
II	45	39	49
III	49	41	22
IV	8	10	8

Таблица 3. Внесуставные проявления РА к началу наблюдения в трех группах больных

Системные проявления	Сроки назначения базисной терапии		
	< 6 мес (n=62)	6—11 мес (n=72)	12—36 мес (n=106)
Общеконституциональные: лихорадка, снижение веса, анемия, лимфоаденопатия	37 (60)	31 (43)	43 (40,5)
Ревматоидные узелки	9 (14,5)	8 (11)	16 (15)
Нейропатия/кожный васкулит (дигитальные некрозы, язва голени)	5 (8)/-	9 (12,5)/7 (9,7)	11 (10,4)/5 (4,7)
Миокардит	13 (21)	15 (21)	28 (26)
Поражение легких (диффузный интерстициальный фиброз легких)	2 (3)	10 (9,7)	16 (15)
Нефропатия	2 (3)	9 (12,5)	14 (13)
Серозиты (плеврит, перикардит)	5 (8)	6 (8)	5 (5)
Гепатомегалия	—	3 (4)	3 (2,8)
Другие (синдром Рейно, спленомегалия, эписклерит)	3 (4,8)	3 (4)	1 (0,9)

Примечание. Данные представлены как число больных (%).

тельности РА к моменту назначения БПВП были разделены на три группы:

1-я (62 пациента) — БПВП назначены при давности РА менее 6 мес;

2-я (72 пациента) — БПВП назначены при давности РА 6—11 мес;

3-я (106 пациентов) — БПВП назначены при давности РА 12—36 мес.

У всех больных каждые 1—6 мес количественно оценивали суставной синдром, продолжительность утренней скованности, функциональную способность, СОЭ, СРБ, иммунологические параметры. Каждые 6—24 мес оценивали параметры, отражающие прогрессирование болезни: выраженность деструкции в суставах кистей и стоп (модифицированный нами метод Sharp) [11], в крупных суставах (метод Larsen) [14]. На всех этапах наблюдения оценивали наличие и выраженность внесуставных проявлений РА с использованием клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных методов. Регистрировали функциональный класс (ФК) по критериям ACR (1998). Эффективность терапии оценивали по критериям ACR [24]. Выраженность эффекта определяли по наименьшему проценту улучшения параметров таким образом, что при 70% улучшении степень уменьшения отдельных параметров не была меньше этого уровня. За отсутствие эффекта мы считали менее чем 30% улучшение по критериям ACR, так как ранее нами было показано, что 20% улучшение по критериям ACR не коррелирует с замедлением темпов деструкции.

Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 2 и 3. Во всех группах преобладали женщины: 58 (1-я группа), 42 (2-я) и 77 (3-я), серопозитивные по РФ, внесуставные проявления отмечались у подавляющего большинства больных

каждой группы (см. табл. 3). Величина количественных параметров суставного синдрома, СОЭ, функционального индекса Lee и Keitel у больных трех групп к началу базисной терапии не различалась. У 9,8% больных при давности РА до 6 мес выявлены эрозии в суставах кистей и стоп, во второе полугодие болезни эрозии выявлены у 30% больных, а при давности РА 12—36 мес — у 46% больных ($3,7 \pm 0,1$; $3,3 \pm 0,16$; $15,1 \pm 4,2$ соответственно; $p < 0,01$ между 3-й и 1-й и 2-й группами).

Динамика эрозивного процесса за 15 лет представлена на рис. 7. Видно, что задержка с назначением БПВП приводит к достоверному увеличению числа эрозий ($p < 0,01$ между 1-й и 3-й группой на всех этапах). Ухудшение функционального исхода по мере увеличения срока между дебютом РА и назначением БПВП отражено в табл. 4. Видно, что среди наших больных, лечение которым проводилось контролируемо, функциональные исходы достаточно хорошие для такой тяжелой болезни. Однако IV функциональный класс отмечен только в груп-

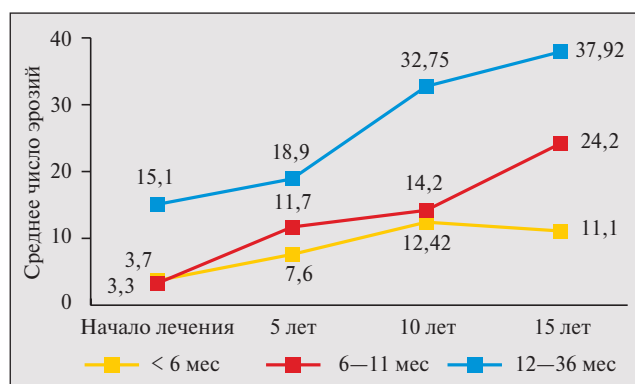


Рис. 7. Динамика эрозивного артрита при разных сроках начала терапии БПВП

Таблица 4. Распределение больных по ФК в зависимости от сроков начала базисной терапии (% от числа больных)

Длительность РА; срок начала базисной терапии	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
5 лет				
< 6 мес (n=62)	65	20	15	—
6—11 мес (n=72)	50	30	20	—
12—36 мес (n=106)	56	33	11	—
10 лет				
< 6 мес (n=61)	63	24	13	—
6—11 мес (n=70)	42	37	21	—
12—36 мес (n=96)	38	39	27	—
15 лет				
< 6 мес (n=56)	60	33	7	—
6—11 мес (n=66)	50	19	31	—
12—36 мес (n=85)	31	51	11	7

пе больных с назначением БПВП через 1—3 года болезни. При этом раннее назначение БПВП (меньше 6 мес РА) приводило к наиболее частому развитию длительных (более 2 лет) ремиссий. Важно, что частота ремиссий нарастала с увеличением сроков наблюдения от 5 до 15 лет, достигнув к концу наблюдения 64%. Назначение БПВП в более поздние сроки приводило к развитию ремиссии явно реже. Статистические различия между 1-й и 2-й группами больных через 10 и 15 лет болезни по частоте стойких ремиссий были с $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно и между 1-й и 3-й группами на всех сроках болезни с $p<0,01$ —0,001.

сердечно-сосудистые заболевания. Как большой успех контролируемого лечения РА можно отметить отсутствие смерти у наших больных от хронической почечной недостаточности (ХПН) на фоне амилоидоза. Тем не менее поиск более активных фармакологических средств и разработка более рациональных программ лечения РА остаются актуальными. Отметим, что средняя продолжительность жизни больных без использования ГК была на ~11 лет больше (68,5 года), чем у больных, получавших ГК в дебюте РА (57,4 года; $p<0,01$).

Контролируемое лечение подразумевает оценку на каждом этапе лечения «достаточности эффек-

та». По недавним рекомендациям врачи ориентировались на достижение 50% улучшения, что считалось хорошим эффектом, при меньшей степени улучшения показатели активности рекомендовалась комбинированная терапия с другими БПВП или биологическими агентами. Биологические агенты способны улучшить эффективность лечения РА. Уже первые РКИ эффективности Ремикейда (АТТРАСТ) показали быстрое подавление активности РА и практически полное подавление прогрессирования деструкции [32]. В нашей когорте больных, получавших Ре-

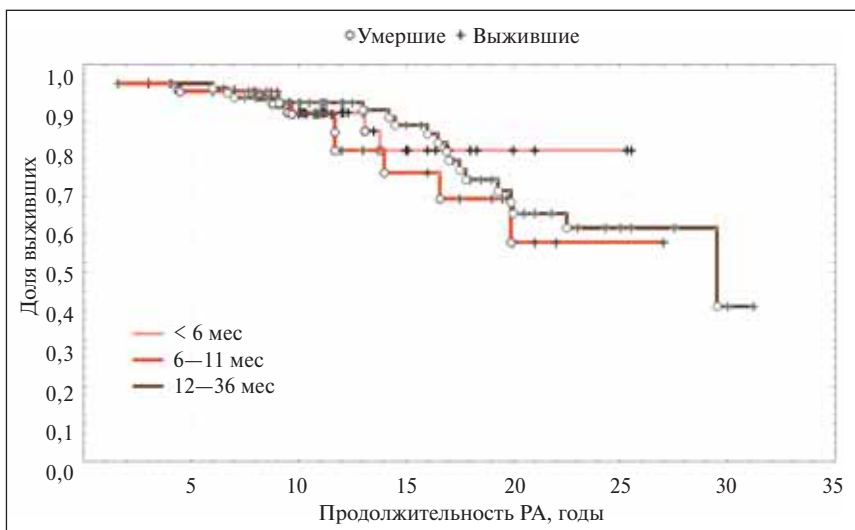


Рис. 8. Совокупная доля выживших (метод Каплана — Майера)

Таблица 5. Причины смерти больных РА

Начало базисной терапии при длительности РА < 6 мес	Начало базисной терапии при длительности РА 6—11 мес	Начало базисной терапии при длительности РА 12—36 мес
Острое нарушение мозгового кровообращения — 1	Острая сердечно-сосудистая недостаточность — 3	Острая сердечно-сосудистая недостаточность — 3
Острый инфаркт миокарда — 2	Прободная язва толстой кишки — 1	Острое нарушение мозгового кровообращения — 3
ИБС с нарушениями ритма — 1	Рак желудка (1) и головки поджелудочной железы (1)	Острый инфаркт миокарда — 3
Агранулоцитоз — 1		Рак легкого (3), матки (1), молочной железы (1), желудка (1), прямой кишки (1)
Сепсис — 1		Гипогликемическое состояние при сахарном диабете — 1
		Неизвестная причина — 4
Всего: 6	Всего: 6	Всего: 21

микейд в рамках открытого исследования в течение 52 нед, мы отметили отсутствие появления новых эрозий в суставах и на фоне лечения, и после отмены инфликсимаба (т.е. при обострении РА) [33]. Чрезвычайно интересными и важными для практического врача являются результаты исследования ASPIRE [34], целью которого была оценка возможностей инфликсимаба (Ремикейда) влиять на течение РА. По данным этого исследования монотерапия метотрексатом неспособна предотвратить прогрессирование эрозивного процесса в суставах при увеличении СОЭ > 28 мм/ч (метод Westergren), СРБ > 0,6 мг/дл, наличии трех и более припухших суставов и исходном общем счете Шарпа > 2,6 (число эрозий + счет степени сужения суставной щели). Таким образом, сохранение всего трех припухших суставов на фоне БПВП должно служить врачу ориентиром для коррекции терапии (рис. 9). Идеальным является сочетание БПВП и биологического агента, но с учетом высокой стоимости такого лечения врач может использовать иные подходы: увеличить дозу БПВП, добавить к лечению другой БПВП или назначить другой БПВП.

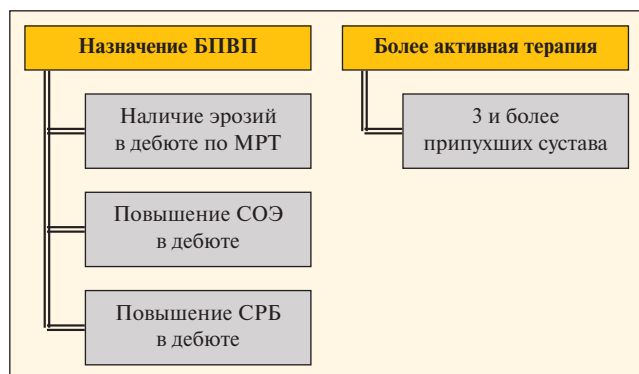


Рис. 9. Риск большего прогрессирования суставной деструкции при раннем РА

Заключение

Анализ отдаленных исходов РА в зависимости от сроков начала БПВП позволяет заключить, что ранняя базисная терапия этого тяжелого и неизлечимого заболевания способна привести к лучшему ответу на лечение (рис. 10). Зарегистрированы достоверно большая частота развития стойких ремиссий, более медленное прогрессирование деструкции суставов и, что особенно важно, сохранение функциональной способности больных (ФК I и II) даже через 15 лет болезни у 93% (1-я группа), 69% (2-я группа) и 82% больных (3-я группа), увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня. Отсутствие смерти от ХПН на фоне вторичного амилоидоза объясняется ранним выявлением отложений масс амилоида в слизистых желудочно-кишечного тракта, десны или в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки и назначением колхицина пожизненно на доклинической стадии амилоидоза. Внедрение в клиническую практику новых БПВП (лефлуномид) и биологических агентов (инфликсимаб, ритуксимаб) расширяет терапевтические возможности лечения РА. Активная терапевтическая тактика является основным залогом улучшения качества жизни больных РА.

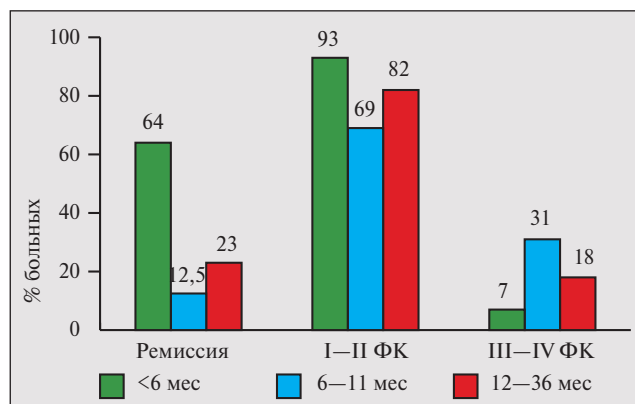


Рис. 10. Исходы РА через 15 лет

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р. М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни (руководство по внутренним болезням). Под ред. В.А. Насоновой и Н. В. Бунчука. М.: Медицина; 1997. с. 257—95.
2. Goodson N., Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61:955—6.
3. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20:123—7.
4. Kroot E.J., van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954—8.
5. Kanevskaia M.Z., Chichasova N.V. Treatment of early rheumatoid arthritis: influence on parameters of activity and progression in long-term prospective study. The European League Against Rheumatism Abstracts2View™ site. In: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR03L1_2003THU0230
6. Boers M., Dijkmans B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 2004;50:1734—9.
7. Han C., Smolen J.S., Kavanaugh A. et al. Impact of disease duration and physical function on employment in RA and PsA patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:S54.
8. Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608—12.
9. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Характеристика базисных средств, используемых в лечении ревматоидного артрита. Методическое пособие для врачей. Тула, 1997.
10. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:142—6.
11. Крель А.А., Болотин Е.В., Каневская М.З. и др. Объективизация проявлений РА, характеризующих его эволюцию. I. Метод количественной оценки выраженности ревматоидного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. *Вопр ревм* 1981;(3):11—5.
12. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendation for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34—45.
13. van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz Van Reesema D.R. et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1—12.
14. Larsen A. Radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1975;4(4):225—33.
15. Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347—56.
16. Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072—81.
17. Sharp J.T., Strand V., Leung H. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495—505.
18. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586—93.
19. Цурко В.В., Иванова М.М., Токмачев Ю.К. Кортикостероидная терапия и асептические некрозы костей у больных ревматоидным артритом. *Тер арх* 1995;67(7):71—4.
20. Scott D.L. Text book of rheumatology. Philadelphia-London-Paris, 1999.
21. Диагностика и лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.; 2006.
22. Scott D.L. Comparing the benefits of DMARDs in early rheumatoid arthritis. In: *Advancing arthritis therapy: addressing patient needs*. Seville, Spain, 2006.
23. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L. High frequency of clinical remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with leflunomide. The European League Against Rheumatism Abstracts2View™ site. In: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR06L_2006FRI0179
24. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727—35.
25. Cohen S., Weaver A., Schiff M., Strand V. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984—92.
26. Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60:913—23.
27. Чичасова Н.В., Чиждова К.А., Иголкина Е.В. и др. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита — Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения. *РМЖ* 2004;12(2):124—8.
28. van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H., Sluiter W.J. et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24:20—7.
29. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. и др. Клиническое значение С-реактивного белка при РА (обзор литературы и собственные данные). *Клин мед* 1997;(6):34—6.
30. Chichasova N., Brodetskaya K., Igoalkina E. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis during 18 months: the clinical efficacy, safety and influence on radiological progression. The European League Against Rheumatism Abstracts2View™ site. In: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR04L1_2004AB0062
31. Чичасова Н.В., Чиждова К.А., Иголкина Е.В. и др. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита — Арава: подавление активности и прогрессирования болезни. *Врач* 2004;4:43—6.
32. Maini R., St Clair E., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932—9.
33. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (Ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. *Тер арх* 2003;75(5):9—12.
34. St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432—43.