

# Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении

Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Смирнов А.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](mailto:ermakova-mail@mail.ru)

**Contact:** Yulia Ermakova; [ermakova-mail@mail.ru](mailto:ermakova-mail@mail.ru)

Поступила 15.01.15

**Цель** — оценить динамику рентгенологических изменений в суставах и их влияние на функциональный статус у больных ранним ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включено 204 пациента 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 менее 2 лет. Диагноз РА был установлен на основании критериев ACR (1987). 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 ответа на терапию проводился по принципу тщательного контроля. Оценка основных клинических и лабораторных параметров, индексов DAS28, HAQ, определение функционального класса, рентгенография кистей, стоп проводились ежегодно.

**Результаты и обсуждение.** После 5 лет наблюдения появление новых эрозий отмечалось у 57% пациентов. На момент включения эрозии в суставах имели 16,5%, через 5 лет — 73% больных. Исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет медиана общего счета эрозий (модифицированный индекс Шарпа) была равна 0 [0; 0], 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14] соответственно. Уже в течение первого года наблюдения нам удалось достичь существенного улучшения функционального статуса пациентов. Так, медиана индекса HAQ, исходно равная 1,125 [0,625; 1,75], снизилась до 0,5 [0,125; 1,0], достигнув популяционных значений. Через 2, 3, 4 года и 5 лет медиана индекса HAQ составила 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0] и 0,75 [0,125; 1,125] соответственно. На ранних сроках болезни имелась слабая положительная корреляционная взаимосвязь между общим счетом эрозий и индексом HAQ. Однако через 3, 4 года и 5 лет она стала более выраженной (коэффициент корреляции 0,38; 0,39 и 0,40 соответственно;  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** У пациентов с ранним РА, несмотря на стабильный характер течения болезни, продолжают развиваться структурные изменения в суставах необратимого характера. Однако при детальной оценке эрозивного компонента с помощью модифицированного индекса Шарпа у большинства пациентов структурные изменения носят слабовыраженный характер, а значения индекса HAQ в течение первых 4 лет наблюдения сопоставимы с популяционными, что может свидетельствовать о достаточно благоприятном функциональном прогнозе. Спустя 5 лет корреляция между общим счетом эрозий и индексом HAQ возрастает. Этим может быть обусловлено увеличение значений индекса HAQ через 5 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит; рентгенологические изменения; функциональный статус.

**Для ссылки:** Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ и др. Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):274–280.

## X-RAY PROGRESSION AND ITS IMPACT ON THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING A 5-YEAR FOLLOW-UP Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Smirnov A.V.

**Objective:** to assess progression of X-ray joint changes and their impact on functional status of patients with early rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 204 patients with early RA included in the RADICAL (Early Arthritis: Diagnosis, Outcomes, Criteria, Active Treatment) program in the period 2003 to 2007. The duration of the disease at the inclusion was less than 2 years. RA was diagnosed according to 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. Rheumatoid factor was present in 67.5% of the patients and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies — in 57%. Women were 86.5%; median age was 49 [40; 58] years. The patients received traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents (24%). Therapy response was monitored applying the tight control strategy. Main clinical and laboratory parameters, DAS28, and HAQ scores, and functional class and hand and foot X-ray were recorded every year.

**Results and discussion.** After 5 years of follow-up, new erosions appeared in 57% of the patients. Joint erosions were present in 16.5% of the patients at the inclusion and in 73% following 5 years. At baseline, after 1, 2, 3, 4, and 5 years, the total erosion scores (modified Sharp score) was equal to 0 [0; 0], 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14], respectively. A significant functional improvement could be achieved just during the first year of follow-up. Thus, the median HAQ value decreased from 1.125 [0.625; 1.75] to 0.5 [0.125; 1.0], reaching the population level. Following 2, 3, 4, and 5 years, the median HAQ was 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], and 0.75 [0.125; 1.125], respectively. There was a weak positive correlation between total erosion scores and HAQ in the early stage of the disease. However, it became more marked after 3, 4, and 5 years (correlation coefficient, 0.38, 0.39, and 0.40, respectively;  $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** In spite of the stable pattern of disease course, structural damage progression was seen in patients with early RA. However, detailed erosive component assessment using the modified Sharp score showed that the structural

changes were modest in the majority of patients and HAQ value during the first 4 years of follow-up were comparable with the population level, which may be indicative of a rather favorable functional prognosis. Five years later, there was an increasing correlation between total erosion scores and HAQ. This may be responsible for higher HAQ scores after 5 years of follow-up.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis; X-ray changes; functional status.

**For reference:** Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, et al. X-ray progression and its impact on the functional status of patients with early rheumatoid arthritis during a 5-year follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):274–280 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-274-280>

Полноценность жизни больных ревматоидным артритом (РА) в первую очередь ассоциируется с сохранением их адекватной повседневной двигательной активности. Снижение ее обычно возникает на фоне обострения заболевания, а также в результате развития необратимых структурных изменений в суставах [1–3]. При этом в первые годы течения РА именно активность воспаления оказывает существенное влияние на развитие функциональных нарушений, в то время как зависимость функционального статуса от рентгенологических изменений становится более заметной позднее [4, 5].

D.L. Scott и соавт. [5] опубликовали крупный аналитический обзор, в который вошли 1303 статьи и 60 докладов, посвященных оценке рентгенологического прогрессирования и его влияния на функциональный статус больных ранним РА при длительном наблюдении. Большинство исследований показало, что на ранних стадиях болезни между структурными изменениями и индексом HAQ не выявляется корреляционной взаимосвязи. Напротив, к 5–8 годам наблюдения коэффициент корреляции становится стойко положительным (0,30–0,50), сохраняя эту тенденцию и в дальнейшем (0,70; максимальный период наблюдения 20 лет). Авторами также было отмечено, что рентгенологическое и функциональное прогрессирование наблюдается на протяжении всего течения РА, однако с годами оно становится более медленным.

По данным К.Р. Machold и соавт. [6], даже при очень раннем (<3 мес от появления первых симптомов) начале приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у части пациентов эрозивный процесс продолжает распространяться. При 3-летнем наблюдении 55 больных с очень ранним РА (<3 мес) появление новых эрозий отмечалось у 63,6% из них. При этом в 74,3% случаев эрозии сформировались уже в течение первого года болезни. К основным предикторам неблагоприятного структурного прогноза авторы относят наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ), высокую активность заболевания и ее стойкое сохранение, повышение уровня С-реактивного белка и наличие припухших суставов.

В рамках программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) была проведена оценка взаимосвязи иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияния на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним РА [7–9]. По данным 2-летнего наблюдения 123 пациентов, страдающих РА и получающих метотрексат (МТ) и другие стандартные БПВП, было выявлено, что наличие АЦЦП является мощным предиктором быстропрогрессирующего варианта течения заболевания, в том числе развития эрозивного процесса. Также при наличии общего эпитопа (SE – shared epitope) и сочетания SE+/АЦЦП+ пациенты имели тенденцию к быстрому рентгенологиче-

скому прогрессированию (новые эрозии появлялись в два раза чаще). В начале исследования 18,7% пациентов имели эрозии в суставах. Спустя 2 года доля таких больных увеличилась до 48,8% ( $p < 0,05$ ).

О выраженности влияния степени рентгенологического прогрессирования на развитие функциональных нарушений можно судить по данным крупного исследования TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes). D. van der Heijde и соавт. [10] пришли к выводу, что пациенты, имеющие выраженное рентгенологическое повреждение, которое зафиксировано с помощью модифицированного метода Шарпа, обладают худшим функциональным статусом. 686 пациентов были разбиты на 4 группы в зависимости от динамики индекса Шарпа: отсутствие прогрессирования (<0); минимальное прогрессирование (0–1); умеренное прогрессирование (1–5); значительное прогрессирование (>5). По прошествии 2 лет максимальные значения индекса HAQ наблюдались в группе с наиболее выраженным рентгенологическим прогрессированием, тогда как в первой группе значения индекса HAQ были более низкими.

Сохранение функциональных возможностей пациентов с ранним РА во многом определяется своевременным назначением терапии, направленной на предотвращение развития необратимых изменений в суставах. Этому способствует современная тактика ведения больных в условиях тщательного контроля (tight-control) и лечения до достижения цели (Treat to Target) [11–14].

Учитывая немногочисленность современных российских работ, посвященных оценке рентгенологической динамики РА при длительном наблюдении и зависимости функциональных возможностей пациентов от структурных изменений суставов, данный вопрос представляется актуальным и интересным.

**Целью** нашего исследования явилась рентгенологическая оценка динамики структурных изменений суставов и их влияния на функциональный статус пациентов с ранним РА в крупной российской когорте в рамках многолетней программы РАДИКАЛ.

#### Материал и методы

В данное наблюдательное исследование, проводившееся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включались больные, вошедшие в программу РАДИКАЛ в период с 2003 по 2007 г. Всем больным был установлен диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Длительность заболевания на момент включения составляла  $\leq 2$  лет. Первоначально было включено 448 больных с ранним РА. 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.) 244 пациента были исключены

из исследования, в результате для статистического анализа доступны данные 204 больных, которые наблюдались в течение 5 лет и более (табл. 1).

В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ и АЦЦП пациенты среднего возраста, преимущественно – женщины. У большинства пациентов – 189 (92,5%) – определялась II рентгенологическая стадия (по Штейн-

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(+), %	67,5
АЦЦП(+), %	57
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,49; 5,85]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,125 [0,625; 1,75]
Функциональный класс, п (%):	
I	59 (29)
II	141 (69)
III	4 (2)
IV	0
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), п (%)	34 (16,5)
Общий счет эрозий, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]
Общий счет сужений, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [7; 24]
Суммарный счет модифицированного индекса Шарпа, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [7; 24]
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), п (%)	
I	10 (5)
II	189 (92,5)
III	4 (2)
IV	1 (0,5)
Терапия, (%)	
МТ	57
ЛЕФ	18,5
СУЛЬФ	21,2
ГХ	3,3
ГИБП	24
ГК	42

**Примечание.** МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды.

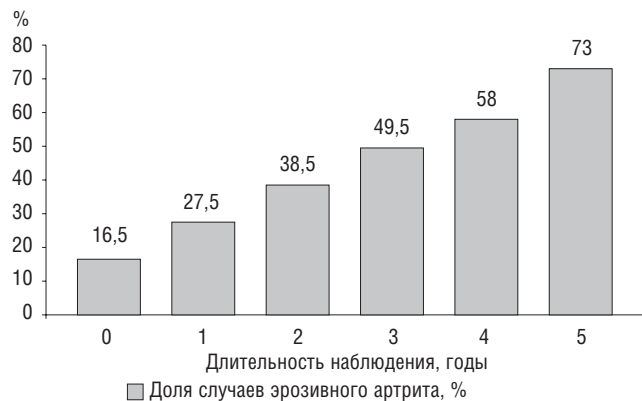


Рис. 1. Распространенность эрозивного процесса (n=204)

брокеру). Умеренные функциональные нарушения, соответствующие II функциональному классу (ФК), имели 141 (69%) человек. Медиана индекса DAS28 на момент включения составила 5,1 [4,49; 5,85].

На протяжении 5 лет ежегодно проводилась оценка активности заболевания (определяли число болезненных и припухших суставов, общую оценку состояния здоровья больного по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывались наличие эрозий, рентгенологическая стадия по Штейнброкеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [15].

Назначение противоревматических препаратов и, при необходимости, их замена осуществлялись согласно принципу тщательного контроля и клинических рекомендаций, с учетом переносимости и терапевтического ответа, каждые 3–6 мес. 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 сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах назначалась комбинация синтетического БПВП и ГИБП, как правило, ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). В более легких случаях назначалась монотерапия другим синтетическим БПВП, либо комбинированная терапия МТ и ССЗ, либо «тройная терапия» МТ+ССЗ+ГХ, с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на первый ингибитор ФНО $\alpha$ , как правило, проводилось переключение на ГИБП с иным механизмом действия. В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию синтетическими БПВП (см. табл. 1), 24% – ГИБП (11,5% – инфликсимаб, 6,5% – адалимумаб, 5,5% – ритуксимаб, 0,5% – тоцилизумаб), 42% – ГК.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 17.0. Оценку корреляционной взаимосвязи проводили с помощью коэффициента Спирмена.

## Результаты

На протяжении 5 лет наблюдения у большинства пациентов отмечалось прогрессирование рентгенологических изменений в суставах. На момент включения эрозии в суставах обнаружены у 34 (16,5%) пациентов. Спустя 5 лет доля таких больных составила 73%,  $p < 0,01$  (рис. 1).

Большинство пациентов на протяжении 5 лет имели II рентгенологическую стадию по Штейнброкеру (табл. 2).

За 5 лет доля пациентов с III рентгенологической стадией возросла на 18,5%, с IV рентгенологической стадией – на 4,5%.

При детальной оценке эрозивного компонента с использованием модифицированного индекса Шарпа у большинства пациентов структурные изменения носили слабовыраженный характер (рис. 2). Так, медиана общего счета эрозий (ОСЭ), равная исходно 0 [0; 0], спустя 5 лет составила 6 [0; 14] ( $p < 0,05$ ).

В динамике общего счета Шарпа (ОСШ) преимущественную роль играл общий счет сужения суставных щелей

(ОСС). Эрозивные изменения в суставах на протяжении первых 3 лет были незначительны. Они стали более заметны спустя 4 года и 5 лет ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа на протяжении первых 2 лет наблюдения нами была выявлена слабopоложительная взаимосвязь между основными количественными показателями рентгенологической динамики и индексом НАQ. Так, коэффициент корреляции между ОСШ, ОСС, ОСЭ и НАQ исходно и через 2 года был равен 0,21–0,21; 0,20–0,24; 0,18–0,19. Спустя 3 года корреляционная зависимость стала более выраженной преимущественно между ОСЭ и НАQ (табл. 3).

После 4 и 5 лет наблюдения корреляционная связь между ОСЭ и НАQ возрастает (коэффициент корреляции 0,38–0,40;  $p < 0,01$ ). Этим может быть обусловлено некоторое прогрессирование функциональных нарушений, отмечающееся по прошествии 5 лет (рис. 3).

Через 1 год после начала наблюдения медиана индекса НАQ снизилась с 1,125 [0,625; 1,75] до 0,5 [0,125; 1,0] и оставалась на этом уровне через 2, 3 и 4 года – 0,5 [0; 1,0]. Спустя 5 лет она увеличилась до 0,75 [0,125; 1,125] ( $p < 0,05$ ).

На момент включения в исследование 38,5% пациентов имели умеренные ( $1,0 < \text{НАQ} \leq 2,0$ ), 29% – минимальные ( $0,5 < \text{НАQ} \leq 1,0$ ) и 14% – выраженные ( $2,0 < \text{НАQ} \leq 3,0$ ) функциональные нарушения. У 18,5% значения индекса НАQ были  $\leq 0,5$ . Через 1, 2, 3 и 4 года у большинства пациентов регистрировались значения НАQ, сравнимые с популяцией ( $\leq 0,5$ ; табл. 4).

В течение 5-го года наблюдения возросло число больных с умеренными и выраженными функциональными нарушениями (22,5 и 7,5% соответственно;  $p < 0,05$ ).

На протяжении всего периода наблюдения было отмечено выраженное влияние активности заболевания на функциональный статус больных. Коэффициент корреляции Спирмена между индексами DAS28 и НАQ за 5 лет увеличился с 0,61 до 0,77 ( $p < 0,01$ ). Медиана индекса DAS28 исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет составила 5,1 [4,49; 5,85], 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77] и 3,12 [1,86; 4,32] соответственно ( $p < 0,01$ ).

В зависимости от темпов рентгенологического прогрессирования больные были разделены на три группы [10, 16]:

1-я группа (50,5%) – минимальное рентгенологическое прогрессирование (увеличение ОСШ с 0 до 5 в год и/или на 25 и более за 5 лет);

2-я группа (30%) – умеренное рентгенологическое прогрессирование (увеличение ОСШ с 5 до 10 в год и/или на 50 и более за 5 лет);

3-я группа (19,5%) – выраженное прогрессирование (увеличение ОСШ более чем на 10 в год и/или более чем на 50 за 5 лет).

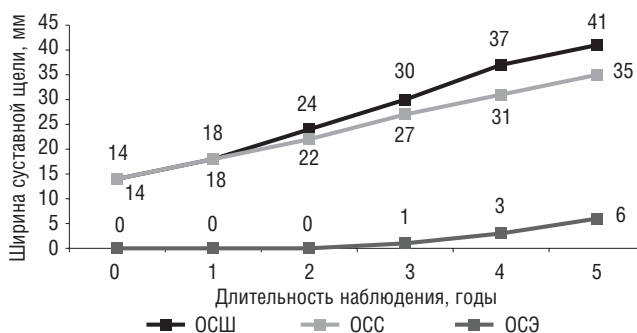
Максимальная функциональная недостаточность по НАQ была зафиксирована в 3-й группе ( $p < 0,001$ ; табл. 5).

У 58 больных на протяжении всего срока наблюдения число эрозий не увеличивалось ( $\Delta \text{ОСЭ} = 0$ ). Данную группу составили преимущественно женщины ( $n = 52$ ), позитивные по РФ ( $n = 36$ ) и отрицательные по АЦЦП ( $n = 35$ ). Различий по частоте применения ГИБП и ГК с остальными пациентами зарегистрировано не было. Исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет у данных больных были зафиксированы более низкие значения индекса НАQ в отличие от остальных ( $p < 0,001$ ):  $1,05 \pm 0,69$

( $1,29 \pm 0,71$ ),  $0,45 \pm 0,38$  ( $0,69 \pm 0,50$ ),  $0,41 \pm 0,36$  ( $0,77 \pm 0,67$ ),  $0,27 \pm 0,13$  ( $0,69 \pm 0,55$ ),  $0,31 \pm 0,20$  ( $0,67 \pm 0,54$ ) и  $0,50 \pm 0,36$  ( $0,88 \pm 0,52$ ) соответственно. Таким образом, функциональный статус этих больных нормализовался через 1 год после начала наблюдения и в дальнейшем был сравним с популяционным.

**Таблица 2** Изменение числа больных с различными рентгенологическими стадиями за 5 лет, n (%)

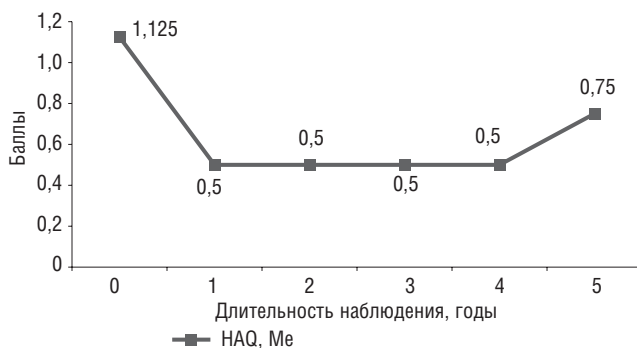
Срок наблюдения	Стадия РА (по Штейнбрoкeру)			
	I	II	III	IV
Исходно	10 (5)	189 (92,5)	4 (2)	1 (0,5)
1 год	4 (2)	193 (94,5)	6 (3)	1 (0,5)
2 года	3 (1,5)	185 (90,5)	13 (6,5)	3 (1,5)
3 года	–	177 (86,5)	24 (12)	3 (1,5)
4 года	–	170 (83,5)	29 (14)	5 (2,5)
5 лет	–	152 (74,5)	42 (20,5)	10 (5)



**Рис. 2.** Рентгенологическая динамика (модифицированный индекс Шарпа, Me)

**Таблица 3** Корреляционная взаимосвязь между ОСШ, ОСС, ОСЭ и индексом НАQ (коэффициент Спирмена,  $p < 0,01$ )

Срок наблюдения	ОСШ	ОСС	ОСЭ
Исходно	0,21	0,20	0,18
1 год	0,12	0,11	0,18
2 года	0,21	0,19	0,19
3 года	0,29	0,24	0,38
4 года	0,33	0,28	0,39
5 лет	0,27	0,18	0,40



**Рис. 3.** Динамика индекса НАQ, Me



**Таблица 4** Распределение больных в зависимости от степени функциональных нарушений, n (%)

HAQ	Длительность наблюдения					
	исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
≤0,5	38 (18,5)	116 (57)	109 (53,5)	113 (55,5)	120 (59)	96 (47)
0,5–1,0	59 (29)	39 (19)	48 (23,5)	48 (23,5)	44 (21,5)	47 (23)
1,0–2,0	78 (38,5)	38 (18,5)	38 (18,5)	37 (18)	34 (16,5)	46 (22,5)
2,0–3,0	29 (14)	11 (5,5)	9 (4,5)	6 (3)	6 (3)	15 (7,5)

Отдельно следует выделить группы пациентов, позитивных по РФ и АЦЦП. Полученные данные свидетельствуют, что эти маркеры являются предикторами неблагоприятного рентгенологического прогноза.

Так, больные, у которых на момент включения в исследование был повышен уровень АЦЦП (n=117), спустя 2 года наблюдения имели более высокие значения ОСШ, чем негативные по АЦЦП пациенты (табл. 6).

Также более выраженная отрицательная рентгенологическая динамика наблюдалась у пациентов, позитивных по РФ (n=138; табл. 7).

Пациенты, у которых в дебюте определялись АЦЦП(+) и РФ(+) одновременно (n=98), имели более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем негативные по этим маркерам больные (n=48; табл. 8).

### Обсуждение

Полученные результаты показывают, что в дебюте РА часть пациентов (16,5%) уже имеют эрозии в суставах. Эти данные подтверждает и ряд других исследований, авторы которых утверждают, что при первом обращении к ревматологу наличие эрозивного процесса может наблюдаться в 25% случаев, а при длительности заболевания до 6 мес около 40% пациентов уже имеют эрозии [17–20].

**Таблица 5** Различия значений индекса HAQ в зависимости от темпов рентгенологического прогрессирования, M±σ

Срок наблюдения	Группы			p
	1-я (n=103)	2-я (n=61)	3-я (n=40)	
Исходно	1,18±0,67	1,21±0,76	1,31±0,75	>0,05
1 год	0,56±0,34	0,59±0,39	0,83±0,56	<0,01
2 года	0,53±0,34	0,67±0,42	1,00±0,62	<0,001
3 года	0,41±0,27	0,57±0,42	0,96±0,65	<0,001
4 года	0,47±0,36	0,52±0,37	0,96±0,60	<0,001
5 лет	0,63±0,46	0,74±0,49	1,19±0,69	<0,001

**Таблица 6** Рентгенологическая динамика АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	АЦЦП(+)	АЦЦП(-)	
Исходно	19,7±10,5	15,1±8,9	>0,05
1 год	25,4±16,8	20,3±12,2	>0,05
2 года	33,5±20,8	25,3±14,2	<0,05
3 года	40,8±26,8	31,9±20,2	<0,05
4 года	48,0±28,8	37,2±22,6	<0,05
5 лет	55,6±30,5	44,0±24,5	<0,05

После 5 лет наблюдения наличие эрозий в суставах регистрировалось у 73% больных. Однако у большинства структурные изменения были выражены слабо. Медиана ОСЭ исходно составляла 0 [0; 0], после 5 лет наблюдения она достигла 6 [0; 14].

Похожие данные получены В. Combe и соавт. [21] при 5-летнем наблюдении когорты больных ранним РА (n=191). На момент включения пациентов в исследование 32% из них имели эрозии в суставах, спустя 3 года доля таких больных составила 75,5%, спустя 5 лет – 77,6%. Исходно средние значения для ОСШ, ОСЭ и ОСС составили 3,6±7,7; 1,7±4,5; 1,9±3,7, через 5 лет – 17,9±22,3; 6,9±9,5 и 11,0±15,4 соответственно. Однако, несмотря на изменения рентгенологической картины, 90% пациентов имели улучшение функционального статуса. Исходно среднее значение индекса HAQ составило 1,3±0,7, к 5-му году – 0,6±0,6. При проведении мультифакторного анализа независимыми предикторами функционального прогноза явились исходные значения индекса HAQ, индекса Ричи, СОЭ и наличие/отсутствие эрозий.

Нам также удалось достичь существенного улучшения функционального статуса уже через 1 год после начала наблюдения и сохранить его на популяционном уровне у большинства пациентов через 2, 3 и 4 года, что может со-

**Таблица 7** Рентгенологическая динамика РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	РФ(+)	РФ(-)	
Исходно	18,5±10,7	15,9±9,6	>0,05
1 год	23,7±14,0	21,6±12,4	>0,05
2 года	31,6±20,6	25,5±14,1	>0,05
3 года	39,3±21,9	30,6±18,4	<0,05
4 года	45,9±24,1	35,8±19,9	<0,05
5 лет	54,0±32,6	41,1±21,6	<0,05

**Таблица 8** Рентгенологическая динамика в группах при одновременном наличии АЦЦП+/РФ+, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	РФ, АЦЦП(+)	РФ, АЦЦП(-)	
Исходно	19,9±9,6	14,4±7,6	>0,05
1 год	25,7±16,9	20,4±14,2	>0,05
2 года	34,1±22,3	23,3±12,9	<0,05
3 года	41,2±25,0	27,3±13,6	<0,05
4 года	48,2±29,5	31,4±18,7	<0,01
5 лет	56,1±36,4	36,3±20,1	<0,001

ответствовать достаточно благоприятному функциональному прогнозу. После 5 лет наблюдения отмечается некоторое прогрессирование функциональных нарушений. Медиана индекса HAQ возрастает до 0,75 [0,125; 1,125], также увеличивается число пациентов с умеренными и выраженными функциональными нарушениями, что, вероятно, связано с развитием к этому времени необратимых изменений в суставах.

Это подтверждает выявленная нами положительная корреляционная взаимосвязь между ОСЭ и индексом HAQ, которая возрастает начиная с третьего года наблюдения (коэффициент корреляции 0,38–0,40;  $p < 0,01$ ).

В отличие от ОСЭ, корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и HAQ наблюдается на протяжении всего срока наблюдения (коэффициент корреляции 0,61–0,77;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, можно говорить о двухкомпонентном формировании функциональных нарушений у пациентов с ранним РА, с одной стороны – за счет обратимых, связанных с воспалительной активностью, изменений, с другой – в результате структурных нарушений, неподвластных регрессионной динамике [22].

М. Расо и соавт. [4] в результате 9-летнего наблюдения больных ранним РА также выяснили, что на протяжении первых 6 лет более значимая корреляционная взаимосвязь наблюдается между индексами DAS и HAQ, в то время как к 7-му году деструкция суставов также вносит свой вклад в формирование функциональной недостаточности. Коэффициент корреляции DAS и HAQ исходно, к 3, 6, 9-му годам равен 0,40; 0,40; 0,79; -0,02, ОСШ и HAQ – 0,15; 0,06; 0,75; 0,57 соответственно.

Наши больные с максимально выраженной рентгенологической динамикой спустя 5 лет имели худший функциональный статус. Так, среднее значение индекса HAQ в данной группе составило 1,19±0,69, а в группах с минимальным и умеренным прогрессированием – 0,63±0,46 и 0,74±0,49 соответственно ( $p < 0,001$ ).

По данным исследования SONORA (Study Of New-Onset Rheumatoid Arthritis), в которое вошли 994 пациента с длительностью симптоматики <12 мес; при существенном рентгенологическом прогрессировании (индекс Шарпа >3,4), зафиксированном через 2 года после начала наблюдения, отмечались более выраженные функциональные нарушения. Среднее значение индекса HAQ в данном случае составило 0,93±0,67, при отсутствии рентгенологического прогрессирования – 0,74±0,70 ( $p < 0,05$ ). В целом же в общей когорте средние значения индекса HAQ исходно ( $n=756$ ), через 1 год ( $n=746$ ) и через 2 года ( $n=567$ ) наблюдения были равны 1,0±0,73; 0,82±0,71 и 0,77±0,72 соответственно, что может говорить о снижении выраженности функциональных нарушений. Средние значения индекса Шарпа в данных точках составили 5,49±7,85; 6,38±8,90 и 6,17±8,65 соответственно [16].

Прогнозирование темпов структурного повреждения суставов может иметь значение для определения тактики лечения.

По данным N. Courvoisier и соавт. [23], наблюдавших 191 больного ранним РА в течение 10 лет, предикторами быстрого прогрессирования были: высокие исходные значения ОСЭ (модифицированный индекс Шарпа), СОЭ и АЦЦП.

Другие авторы относят к числу таких предикторов высокую клиничко-лабораторную активность заболева-

ния в дебюте и ее стойкое сохранение, раннее развитие эрозий, высокие исходные значения СОЭ, повышенный уровень С-реактивного белка, наличие АЦЦП, РФ, ассоциацию с HLA-DRB1 (SE), половую принадлежность и др. [3, 24].

Однако АЦЦП и РФ остаются одними из наиболее значимых маркеров быстрой и выраженной рентгенологической динамики [6, 9].

Полученные нами данные подтверждают этот факт. Как у РФ-позитивных, так и у АЦЦП-позитивных пациентов отмечались более быстрые темпы рентгенологического прогрессирования. Средние значения ОСШ в группах АЦЦП(+) и РФ(+) исходно и после 5 лет наблюдения были равны 19,7±10,5 и 55,6±30,5; 18,5±10,7 и 54,0±32,6 соответственно, в отличие от групп АЦЦП(-) и РФ(-), где тот же параметр был равен 15,1±8,9 и 44,0±24,5; 15,9±9,6 и 41,1±21,6 соответственно ( $p < 0,05$ ).

В свою очередь M. van den Broek и соавт. [25] подчеркивают, что у пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием ( $\geq 5$  пунктов в год по модифицированному индексу Шарпа) достоверно чаще регистрируется повышение уровня АЦЦП (82% против 60%) и РФ (77% против 57%). Они также имеют более высокие исходные значения СОЭ и HAQ ( $p=0,04$ ). Спустя 8 лет наблюдения у пациентов с быстрым прогрессированием определяются более высокие уровни HAQ: 0,21 (95% ДИ 0,10–0,33). При этом пациенты, показавшие быстрое рентгенологическое прогрессирование в течение первого года наблюдения, по прошествии 8 лет имели более выраженное структурное повреждение суставов: ОШ=4,6 (95% ДИ 1,6–12,7).

Таким образом, можно говорить о том, что пациенты, позитивные по РФ и АЦЦП, имеют худший прогноз и требуют к себе повышенного внимания со стороны ревматологов. Возможно, им требуются более активная терапия и более раннее назначение ГИБП. Данная когорта больных, безусловно, нуждается в дальнейшем детальном изучении.

## Выводы

Полученные нами результаты показывают, что рентгенологическое прогрессирование сопровождается ухудшением функционального статуса больных.

Предотвращение развития необратимых структурных изменений может сдерживать развитие функциональной недостаточности и остается важнейшей задачей в практике ревматолога.

Максимальное подавление активности болезни, направленное на достижение и поддержание ремиссии или низкой активности РА, позволяет снизить риск возникновения и прогрессирования структурных дефектов и сохранить функцию суставов [7, 11].

## 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 получили гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Wolterbeek R, et al. The effect of a change in DAS level on the HAQ level at any given time: 5-year results from BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:3226.
- Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Güer-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.
- Каратеев ДЕ. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):8–14 [Karateev DE. Main trends and variability evolution rheumatoid arthritis: results of long-term observation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;(1):8–14 (In Russ.)].
- 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
- 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: 10.1093/rheumatology/39.2.122
- Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology.* 2007;46:342–9. doi: 10.1093/rheumatology/ke1237
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив.* 2008;(5):8–13 [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (the results of observations of the Moscow cohort of patients with early arthritis in the framework of the RADICAL). *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;(5):8–13 (In Russ.)].
- Гусева ИА, Демидова НВ, Лучихина ЕЛ. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ). *Научно-практическая ревматология.* 2008;(6):17–26 [Guseva IA, Demidova NV, Luchikhina EL. Immunogenetic and immunological markers of early rheumatoid arthritis (the results of the first stage of the program of research on RADICAL). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(6):17–26 (In Russ.)].
- Демидова НВ. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2009;(3):12–7 [Demidova NV. Relationship immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(3):12–7 (In Russ.)].
- Van der Heijde D, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum.* 2008;67:1267–70. doi: 10.1136/ard.2007.081331
- 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
- Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1409–10. 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, Carell 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;364:263–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:723–31. doi: 10.1002/art.1780390503
- Chen M, Bombardier C, Li X, et al. Radiographic damage and radiographic progression are predictors for physical function: results from SONORA study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:223.
- Bruynesteyn K, Landewe R, van der Linden S, van der Heijde D. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample size for trials with 3 months follow up. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1413–8. doi: 10.1136/ard.2003.014043
- Каратеев ДЕ, Иванова ММ. Базисная терапия ревматоидного артрита и исход болезни: ретроспективная оценка данных многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2001;(1):5–12 [Karateev DE, Ivanova MM. Basic therapy for rheumatoid arthritis, and the outcome of the disease: a retrospective evaluation of long-term observation data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;(1):5–12 (In Russ.)].
- 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):323–9. doi: 10.1016/S0161-4754(03)00046-0
- Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence? *Ann Rheum Dis.* 2003;2:SP0001.
- 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.
- 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
- Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R106. doi: 10.1186/ar2498. Epub 2008 Sep 4.
- Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1736–43. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
- 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