

# Влияние длительной непрерывной ремиссии на функциональный и рентгенологический исходы раннего ревматоидного артрита

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

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, г. Москва

**Цель исследования:** охарактеризовать течение ревматоидного артрита (РА) на протяжении 5 лет наблюдения, оценить влияние длительной непрерывной ремиссии и низкой активности на его функциональный и рентгенологический исходы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 204 пациента с ранним РА, которые вошли в программу «Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение» в период с 2003 по 2007 г. Медиана возраста участников — 49 [40; 58] лет. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. Мониторинг проводился по принципу тщательного контроля.

**Результаты.** Спустя год наблюдения количество пациентов с непрерывной ремиссией (первая группа) составило 29, с чередованием ремиссии и низкой активности РА (вторая группа) — 28, с рецидивирующим течением РА (третья группа) — 121, с постоянной активностью заболевания (четвертая группа) — 26. Спустя 5 лет наблюдения индекс Health Assessment Questionnaire более 0,5 был зарегистрирован у 7%, 23%, 62%, 100% в 1–4-й группах соответственно, а значения модифицированного индекса Шарпа были  $37,93 \pm 18,98$ ,  $35,42 \pm 15,11$ ,  $51,45 \pm 30,06$  и  $69,84 \pm 38,70$  соответственно.

**Заключение.** Пациенты, у которых удалось достичь длительной непрерывной ремиссии и низкой активности заболевания, спустя 5 лет наблюдения имели лучший функциональный и рентгенологический статус. При этом даже временный выход из состояния ремиссии (низкой активности) РА приводил к ухудшению функционального и рентгенологического прогноза в пятилетней перспективе.

*Ключевые слова:* ранний ревматоидный артрит, ремиссия.

## Effects of Long-Term Continuous Remission on Functional and X-Ray Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis

Yu. A. Ermakova, D. E. Karateev, E. L. Luchikhina, N. V. Demidova, E. V. Orlova

V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

**Study Objectives:** To describe the course of rheumatoid arthritis (RA) over a 5-year follow-up and to assess the effects of long-term continuous remission and low activity of RA on its functional and X-ray outcomes.

**Materials and Methods:** The study included 204 patients with early RA who had participated in the *Early Arthritis: Diagnosis, Outcomes, Criteria and Active Treatment* program between 2003 and 2007. The median patient age was 49 (range 40–58). Patients received standard background anti-inflammatory drugs and genetically-engineered biological agents. Monitoring was done in the form of careful check-ups.

**Study Results:** After a year of follow-up, 29 patients were in continuous remission (Group I); 28 patients had periods of low disease activity between periods of remission (Group II); 121 patients had recurrent RA (Group III); and 26 patients had stable disease activity (Group IV). After five years of follow-up, the Health Assessment Questionnaire score of > 0.5 was reported in 7%, 23%, 62%, and 100% of patients in Groups 1 to 4, respectively; and the modified Sharp score was  $37.93 \pm 18.98$ ,  $35.42 \pm 15.11$ ,  $51.45 \pm 30.06$ , and  $69.84 \pm 38.70$ , respectively.

**Conclusion:** Patients who had achieved long-term continuous remission and low disease activity had better functional and X-ray outcomes after five years of follow-up. In RA patients, even short non-remission (non-low activity) periods worsened the 5-year functional and X-ray prognosis.

*Keywords:* early rheumatoid arthritis, remission.

Первичная цель лечения ревматоидного артрита (РА) — достижение состояния клинической ремиссии — так звучит одна из основных рекомендаций по лечению пациентов с ранним РА в рамках международной программы Treat to target («Лечение до достижения цели») [25]. Состояние клинической ремиссии определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности. Использование оценки активности заболевания на фоне выбранной терапии позволяет улучшить его исход [3, 4, 6, 19].

В настоящее время ремиссию считают стойкой, если она длится не менее 6 месяцев [1, 8, 19]. Максимально раннее подавление активности РА с последующим поддержанием состояния ремиссии/низкой активности дает возможность минимизировать риск развития функциональных нарушений и рентгенологической деструкции, поскольку известна взаимосвязь между активностью РА и темпами его прогрессирования [20, 24, 26].

К. Jayakumar и соавт. пришли к выводу, что пациенты, у которых достигнуто состояние непрерывной пролонги-

**Демидова Наталья Викторовна** — к. м. н., научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний отдела ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Ермакова Юлия Алексеевна** — аспирант ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Каратеев Дмитрий Евгеньевич** — д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделом ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Лучихина Елена Львовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний отдела ранних артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

**Орлова Евгения Владиславовна** — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34а. E-mail: yevorlova@mail.ru

рованной ремиссии (не менее 2 лет), к концу 5-летнего наблюдения имеют незначительную рентгенологическую прогрессию и лучший функциональный исход заболевания. В исследование были включены 704 пациента с ранним РА, получавшие терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Спустя 3 года из 25% больных, достигших ремиссии, 11% поддерживали это состояние непрерывно на протяжении 2 дальнейших лет наблюдения [18].

По данным Н. В. Чичасовой и соавт., в рамках 15-летнего проспективного наблюдения 240 пациентов наибольшая частота ремиссий длительностью не менее 2 лет была достигнута у больных, лечение которых БПВП начали не позднее чем через 6 месяцев после дебюта РА. У них отмечали минимальный рост среднего числа эрозий [9].

Учитывая полиморфизм клинической картины и гетерогенность ответа на терапию, присущие РА, выделение вариантов заболевания в зависимости от характера его течения на протяжении многих лет представляется затруднительным. Однако ряд авторов предприняли попытки структурировать данные многолетних наблюдений по этому вопросу [2, 15, 16, 21].

Так, Е. Гех и соавт. при пятилетнем наблюдении выделили два варианта течения РА: рецидивирующий (сопровождающийся чередованием обострений и ремиссий) и вариант с постоянной активностью [15].

Н. В. Чичасова, в свою очередь, представила следующую классификацию: рецидивирующее течение; течение с постоянной активностью; течение с исходом в стойкую ремиссию [7].

Д. Е. Каратеев по результатам 10-летнего наблюдения больных РА (n = 209) выделил четыре группы пациентов в зависимости от активности болезни и степени рентгенологического прогрессирования [2]: 1-я группа — умеренная активность РА и медленное прогрессирование рентгенологических изменений (16,2%); 2-я группа — изначально высокая активность РА и медленное прогрессирование рентгенологических изменений (27,3%); 3-я группа —

умеренная, но персистирующая активность РА и быстрое прогрессирование рентгенологических изменений (34,0%); 4-я группа — стойко высокая активность РА и быстрое рентгенологическое прогрессирование (22,5%).

Освещение данной темы в рамках современных стратегий ведения и лечения пациентов с ранним РА [12, 17, 23, 25, 27] представляется актуальным и интересным, в особенности учитывая немногочисленность отечественных работ, посвященных многолетнему наблюдению больших групп пациентов, страдающих этим заболеванием.

**Цель исследования:** охарактеризовать течение раннего РА на протяжении 5 лет наблюдения, оценить влияние длительной непрерывной ремиссии и низкой активности на его функциональный и рентгенологический исходы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование, проводившееся в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, включали больных, вошедших в программу «Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение» в период с 2003 по 2007 г. Критериями включения стали: верификация диагноза РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR, 1987), длительность заболевания на момент включения 2 года и менее. Первоначально в исследование вошли 448 больных ранним РА. В процессе наблюдения по различным причинам (отъезд из региона, нерегулярные визиты к врачу-ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т. д.) 244 пациента были исключены, и в результате для статистического анализа оказались доступны данные 204 больных, которые наблюдались в течение 5 лет (табл. 1).

В исследуемой группе преобладали позитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациенты. У 189 (92,6%) больных определялась II рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу, 141 (69,1%) человек имел умеренные функциональные нарушения, соответствовавшие II ФК. Медиана индекса DAS28

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных больных (n = 204)

Параметры	Значения
Пол, n (%):	
• женщины	176 (86,3)
• мужчины	28 (13,7)
Возраст, лет (Me [25-й; 75-й процентиля])	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы (Me [25-й; 75-й процентиля])	5 [3; 10]
Ревматоидный фактор, n (%)	138 (67,6)
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%)	116 (56,9)
Индекс Disease Activity Score 28 (Me [25-й; 75-й процентиля])	5,1 [4,49; 5,85]
Индекс Health Assessment Questionnaire (Me [25-й; 75-й процентиля])	1,125 [0,625; 1,75]
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), n (%)	34 (16,7)
Общий счет эрозий (Me [25-й; 75-й процентиля])	0 [0; 0]
Общий счет сужений (Me [25-й; 75-й процентиля])	14 [7; 24]
Суммарный счет модифицированного индекса Шарпа (Me [25-й; 75-й процентиля])	14 [7; 24]
Первичная схема терапии (синтетические базисные противовоспалительные препараты), %:	
• метотрексат	57,0
• лефлуномид	18,5
• сульфасалазин	21,2
• гидроксихлорохин	3,3

исходно находилась на границе между умеренной и высокой активностью заболевания и была равна 5,1 [4,49; 5,85].

На протяжении 5 лет ежегодно оценивали активность РА (количество болезненных и припухших суставов, общее состояние здоровья по ВАШ, СОЭ, DAS28), функциональный статус (ФК, HAQ), степень рентгенологического прогрессирования (учитывали наличие эрозий, рентгенологическую стадию по Штейнбрюкеры, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [11].

Назначение противоревматических препаратов и при необходимости их замену осуществляли каждые 3–6 месяцев по принципу тщательного контроля и согласно клиническим рекомендациям, с учетом переносимости и терапевтического ответа [12, 23, 27].

Коррекцию терапии проводили индивидуально на основании решения врачебного консилиума.

Лечение начинали с метотрексата (MT), дозу которого по возможности повышали до 25–30 мг/нед с учетом переносимости. У больных с противопоказаниями к назначению MT первым препаратом был лефлуномид, сульфасалазин (СФ) или гидроксихлорохин. При сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах назначали комбинацию синтетического БПВП (с-БПВП) и генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), обычно ингибитора ФНО- $\alpha$ . В более легких случаях использовали монотерапию другим с-БПВП, либо комбинированную терапию MT и СФ, либо «тройную терапию» (MT + СФ + гидроксихлорохин) с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП.

При недостаточном ответе на первый ингибитор ФНО- $\alpha$ , как правило, больного переводили на ГИБП с иным механизмом действия.

В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию с-БПВП (см. табл. 1), 24% — ГИБП (11,5% — инфликсимаб, 6,5% — адалимумаб, 5,5% — ритуксимаб, 0,5% — тоцилизумаб), 42% — глюкокортикоиды.

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics 17.0. Распределение в отношении индексов HAQ и общего счета эрозий (ОСЭ) модифицированного индекса Шарпа отличалось от нормального. Указывалось значение вероятности (p), оценивался уровень вероятности, статистической значимости, равный 0,05 или 0,01. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По прошествии года нами было отмечено выраженное снижение активности заболевания. Так, исходно медиана

индекса DAS28 была равна 5,1 [4,49; 5,85], спустя год — 3,05 [2,25; 4,43] ( $p < 0,05$ ). Статистически значимо снизился и индекс HAQ: с 1,125 [0,625; 1,75] до 0,5 [0,125; 1,0] соответственно ( $p < 0,05$ ). Дальнейшая динамика этих показателей, а также ОСЭ согласно модифицированному индексу Шарпа представлена на рисунке.

Значения индекса DAS28 через один, два, три и четыре года соответствовали либо состоянию низкой активности, либо ремиссии. Значения индекса HAQ сохранялись на популяционном уровне ( $HAQ \leq 0,5$ ) [5]. Но, несмотря на стабильность течения заболевания, у большинства больных появились костные эрозии. Так, эрозии в суставах к концу наблюдения были у 149 (73%) пациентов. Медиана ОСЭ, равная исходно 0 [0–0], спустя 5 лет составила 6 [0–14] ( $p < 0,05$ ). В динамике суммарного счета (СС) Шарпа главную роль играл общий счет сужения суставных щелей (ОСС). Медианы ОСС и СС Шарпа исходно и через 5 лет были равны: 14 [7; 24] и 35 [25; 48], 14 [7; 24] и 41 [28; 63] соответственно (для обоих показателей  $p < 0,05$ ).

К концу первого года наблюдения состояние ремиссии и низкой активности заболевания регистрировали более чем у половины пациентов — у 114 (55,9%). Умеренная активность наблюдалась у 79 (38,7%), высокая — у 11 (5,4%) больных (табл. 2).

На основании оценки течения болезни мы выделили четыре группы. Первую группу ( $n = 29$ , 14,2%) составили больные, у которых спустя год лечения удалось достичь

Рис. Динамика индексов Disease Activity Score 28, Health Assessment Questionnaire и общего счета эрозий в течение 5 лет наблюдения.

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

\*\* Отличие от показателя 4-го года наблюдения статистически значимо ( $p < 0,05$ )

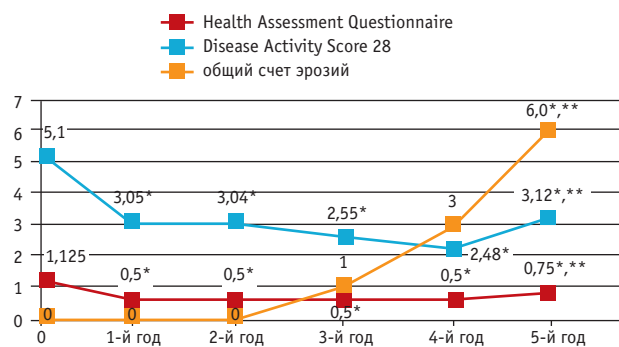


Таблица 2

Динамика активности ревматоидного артрита, n (%)

Период наблюдения	Активность заболевания по Disease Activity Score 28			
	0 (ремиссия)	I (низкая)	II (умеренная)	III (высокая)
Исходно	–	8 (3,9)	129 (63,2)	67 (32,9)
Через год	60 (29,4)	54 (26,5)*	79 (38,7)*	11 (5,4)*
Через 2 года	81 (39,7)*	37 (18,2)*	76 (37,2)*	10 (4,9)*
Через 3 года	102 (50,0)*	38 (18,6)*	54 (26,5)*	10 (4,9)*
Через 4 года	105 (51,5)*	29 (14,2)*	65 (31,8)*	5 (2,45)*
Через 5 лет	77 (37,7)*, **	30 (14,7)*	79 (38,7)*, **	18 (8,9)*, **

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

\*\* Отличие от показателя 4-го года наблюдения статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

состояния ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) и сохранить его непрерывным на протяжении всего срока наблюдения. Во *вторую группу* ( $n = 28, 13,7\%$ ) вошли пациенты, которые спустя год также достигли состояния ремиссии, но в дальнейшем имели эпизоды чередования ремиссии и низкой активности заболевания ( $DAS28 = 2,6-3,2$ ). *Третью группу* ( $n = 121, 59,3\%$ ) составили больные с рецидивирующим течением, у которых периоды ремиссии и низкой активности сменялись обострением, *четвертую* ( $n = 26, 12,8\%$ ) — пациенты с постоянной активностью РА ( $DAS28 \geq 3,2$ ).

Следует отметить, что в группе с рецидивирующим течением были случаи развития длительной непрерывной ремиссии. Так, ремиссия сроком 2 года и более была зафиксирована у 63 (30,8%) пациентов.

После 5 лет наблюдения нами были выявлены статистически значимые различия в функциональном статусе больных и рентгенологическом исходе в зависимости от характера течения РА. Функциональные нарушения, соответствовавшие индексу  $HAQ > 0,5$ , регистрировали в 7% случаев в группе с непрерывным состоянием ремиссии, в 23% — в группе с чередованием эпизодов ремиссии и низкой активности, в 62% — в группе с рецидивирующим течением заболевания, в 100% случаев — в группе с постоянной активностью (табл. 3).

Динамика рентгенологического прогрессирования заболевания представлена в *таблице 4*. Во всех группах постепенно нарастала выраженность структурных изменений. Исходно и через 5 лет СС Шарпа в 1–4-й группах был равен  $16,59 \pm 9,72$  и  $37,93 \pm 18,98$ ,  $12,77 \pm 6,02$  и  $35,42 \pm 15,11$ ,  $18,95 \pm 10,50$  и  $51,45 \pm 30,06$ ,  $18,72 \pm 11,06$  и  $69,84 \pm 38,70$  соответственно ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Статистически значимыми отличия от исходного показателя во всех группах стали спустя 2 года наблюдения ( $p < 0,05$ ). В группе с постоянной активностью РА, в отличие от остальных, через 5 лет сформировался существенно худший рентгенологический статус ( $p < 0,001$  при сравнении с остальными группами).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В целом на протяжении всего срока наблюдения у большинства пациентов нам удалось снизить активность РА, уменьшить выраженность функциональных нарушений. Так, медиана индекса  $HAQ$  спустя один, два, три и четыре года лечения соответствовала популяционным значениям ( $\leq 0,5$ ). Однако, несмотря на относительную стабилизацию клинических и функциональных проявлений заболевания, эрозивный процесс продолжал распространяться.

Таблица 3

### Нарушения функционального статуса (индекс Health Assessment Questionnaire $> 0,5$ ) в зависимости от характера течения раннего ревматоидного артрита, %

Период наблюдения	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Исходно	61*	88,5**	80***	96
Через год	4*	31**	47***	81
Через 2 года	7*	34,5**	49***	92
Через 3 года	7*	23**	47***	88,5
Через 4 года	4*	11,5**	47***	100
Через 5 лет	7*	23**	62***	100

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,01$ ): (\*) — между первой и остальными группами, (\*\*) — между второй и третьей, четвертой группами, (\*\*\*) — между третьей и четвертой группами.

Таблица 4

### Рентгенологическое прогрессирование в зависимости от динамики активности ревматоидного артрита (суммарный счет Шарпа, $M \pm \sigma$ )

Период наблюдения	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Исходно	$16,59 \pm 9,72$	$12,77 \pm 6,02$	$18,95 \pm 10,50$	$18,72 \pm 11,06$
Через год	$19,33 \pm 11,68$	$16,31 \pm 7,88$	$25,10 \pm 17,99$	$24,40 \pm 16,12$
Через 2 года	$23,70 \pm 11,06^{\wedge}$	$20,38 \pm 10,16^{\wedge}$	$31,70 \pm 21,34^{*,***,\wedge}$	$36,16 \pm 22,33^{*,***,\wedge}$
Через 3 года	$28,63 \pm 16,46^{\wedge}$	$25,69 \pm 12,22^{\wedge}$	$38,26 \pm 22,38^{*,***,\wedge}$	$47,84 \pm 30,61^{*,***,\wedge}$
Через 4 года	$32,96 \pm 16,97^{\wedge}$	$30,31 \pm 13,71^{\wedge}$	$44,43 \pm 26,43^{*,***,\wedge}$	$57,70 \pm 39,35^{*,***,\wedge}$
Через 5 лет	$37,93 \pm 18,98^{\wedge}$	$35,42 \pm 15,11^{\wedge}$	$51,45 \pm 30,06^{\#,***,\wedge}$	$69,84 \pm 38,70^{\#,****,\wedge}$

Примечания.

1. Различия между группами статистически значимы: (\*) — между первой и третьей группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*) — между первой и четвертой группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*\*) — между второй и третьей группами спустя 2, 3 и 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ), (\*\*\*\*) — между второй и четвертой группами спустя 2, 3, 4 года наблюдения ( $p < 0,05$ ); (#) — между первой и третьей группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (##) — между первой и четвертой группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (###) — между второй и третьей группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ), (####) — между второй и четвертой группами спустя 5 лет наблюдения ( $p < 0,001$ ).

2. ( $\wedge$ ) — отличия от исходного показателя статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Наши данные согласуются с исследованием В. Combe и соавт., которые при пятилетнем наблюдении 191 больного ранним РА отметили улучшение функционального статуса у 90% больных, несмотря на ухудшение рентгенологической картины. К концу исследования 77,6% пациентов имели эрозии в суставах. СС Шарпа исходно и спустя 5 лет был равен  $3,6 \pm 7,7$  и  $17,9 \pm 22,3$  соответственно; средние значения индекса HAQ составили  $1,3 \pm 0,7$  и  $0,6 \pm 0,6$  соответственно ( $p < 0,05$ ) [13].

Полученные нами данные показывают, что у большинства (93%) пациентов с непрерывной ремиссией спустя 5 лет удается сохранить функциональные возможности на популяционном уровне ( $HAQ \leq 0,5$ ). Следует задуматься о причинах, по которым в ряде случаев (7%) в данной группе все же регистрировали функциональные нарушения, соответствовавшие индексу  $HAQ > 0,5$ . Возможно, это связано с формированием в течение 5 лет необратимых изменений в суставах, поскольку рентгенологическое прогрессирование продолжалось, несмотря на стойкую ремиссию; с наличием коморбидной патологии, например остеоартроза; с сохранением остаточных воспалительных явлений в суставах, малозаметных при визуальном осмотре.

Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов с непрерывной ремиссией и чередованием эпизодов ремиссии и низкой активности имело место рентгенологическое прогрессирование заболевания, хотя оно было менее выраженным, чем у больных с рецидивирующим течением РА и с его постоянной активностью (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

D. Aletaha и J. S. Smolen также считают, что эрозивно-деструктивный процесс может протекать, даже если достигнута ремиссия по DAS28. По их наблюдениям, почти у каждого пятого пациента (19,3%), состояние которого соответствовало ремиссии по DAS28 ( $n = 114$ ), сохранялась остаточная припухлость суставов, причем модифицированный индекс Шарпа в среднем возрастал более чем на 0,5 в год. В связи с этим для оценки ремиссии авторы рекомендуют использовать индексы Simplified Disease Activity Index (SDAI) и Clinical Disease Activity Index, которые допускают менее выраженные остаточные воспалительные изменения [10].

H. Radner и соавт. задались вопросом, каков минимальный срок ремиссии для того, чтобы восполнить функциональные потери в максимально возможной степени. Они проанализировали данные крупных исследований (Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset, Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis patients on Concomitant Therapy, DE019,

ERA, Leflunomide, PREMIER, TEMPO;  $n = 4362$ ) с целью оценки функционального статуса пациентов с РА, находящихся в состоянии стойкой клинической ремиссии не менее 6 месяцев ( $n = 605$ ). Эти больные были разделены на две группы: первая —  $DAS28\text{-CPB} \leq 2,6$  (в нашем исследовании применялся  $DAS28\text{-CO3}$ ), средняя длительность ремиссии —  $38,8 \pm 25,1$  недели; вторая —  $SDAI \leq 3,3$ , средняя длительность ремиссии —  $37,2 \pm 23,7$  недели. Исходно значения индекса HAQ в первой и второй группах были равны  $0,25 \pm 0,40$  и  $0,17 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), спустя 5 лет —  $0,16 \pm 0,32$  и  $0,11 \pm 0,27$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Полного восстановления функционального статуса ( $HAQ = 0$ ) удалось достичь в 42,5% случаев в первой и в 50,1% случаев во второй группе. Перспектива достижения нулевых значений индекса HAQ среди тех, кто достиг стойкой ремиссии, в ее период была значительно лучше у пациентов с ранним РА (первая группа — 47,6%, вторая группа — 52,6%) по сравнению с поздним РА (первая группа — 33,3%, вторая группа — 44,1%). Авторы отмечают, что улучшение функциональных возможностей пациентов продолжается при поддержании длительного состояния ремиссии [22].

Наши данные также подтверждают, что при достижении и дальнейшем сохранении ремиссии и низкой активности заболевания функциональный статус пациентов улучшается, у большинства соответствует уровню популяции (93% и 77%, см. табл. 3). У этих больных отмечается и менее выраженное рентгенологическое прогрессирование РА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддержание длительной непрерывной ремиссии и низкой активности заболевания позволяет улучшить функциональный и рентгенологический исход при раннем ревматоидном артрите.

Однако стойкое состояние ремиссии не гарантирует полного отсутствия рентгенологического прогрессирования. Вероятно, это может быть связано с погрешностью при использовании индекса Disease Activity Score 28 для определения ремиссии, уступающего индексам Simplified Disease Activity Index и Clinical Disease Activity Index в отношении влияния субъективного компонента (при оценке больным своего состояния) [10, 14].

На протяжении всего срока наблюдения важно не допускать выхода пациентов из состояния ремиссии/низкой активности, поскольку это негативно сказывается на функциональном статусе и рентгенологической динамике в пятилетней перспективе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические и морфологические аспекты // Науч.-практ. ревматология. 2009. № 5. С. 4–12.
2. Каратеев Д. Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения // Науч.-практ. ревматология. 2004. № 1. С. 8–14.
3. Каратеев Д. Е. Современное ведение больных с ранним ревматоидным артритом // Рус. мед. журн. 2014. Т. 22. № 7. С. 483.
4. Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита // Рус. мед. журн. 2012. Т. 20. № 30. С. 1504–1509.
5. Клинические рекомендации, Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 708 с.
6. Орлова Е. В., Каратеев Д. Е., Булгакова Н. А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target):

русская версия международных рекомендаций для пациентов // Науч.-практ. ревматология. 2013. Т. 51. № 3. С. 246–254.

7. Чичасова Н. В. Лечение различных вариантов течения ревматоидного артрита // Моск. мед. журн. 1997. № 1. С. 21–26.
8. Чичасова Н. В. Предотвращение неблагоприятных исходов ревматоидного артрита: современная терапевтическая тактика // Фарматека. 2012. № 6. С. 49–56.
9. Чичасова Н. В., Каневская М. З., Имамединова Г. Р., Иголкина Е. В и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами // Науч.-практ. ревматология. 2010. № 3. С. 23–30.
10. Aletaha D., Smolen J. S. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. N 12. P. 3702–3711.

11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 39. N 5. P. 723–731.
12. Bijlsma J. W., Weinblatt M. E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control // *Ann. Reum. Dis.* 2007. Vol. 66. N 11. P. 1409–1410.
13. Combe B., Cantagrel A., Goupille P., Bozonnat M. C. et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. N 11. P. 2344–2349.
14. Felson D. T., Smolen J. S., Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. N 3. P. 573–586.
15. Fex E., Jonsson K., Johnson U., Eberhardt K. et al. Development of radiographic damage during the first 5–6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort // *Brit. J. Rheumatol.* 1996. Vol. 35. N 11. P. 1106–1115.
16. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 2004. N 118. P. 1–38.
17. Grigor C., Carell H., Stirling A., McMahon A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 364. N 9430. P. 263–269.
18. Jayakumar K., Norton S., Dixey J., James D. et al. Sustained clinical remission in RA: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. N 1. P. 169–175.
19. Knevel R., Schoels M., Huizinga T.W., Aletaha D. et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. N 6. P. 987–994.
20. Nair S., Bijlsma J., Werf J. H. V. D., Veen S. P. 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. Vol. 71. N 3. P. 107.
21. Pincus T., Callahan L. F. What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1993. Vol. 19. N 1. P. 123–151.
22. Radner H., Alasti J.F., Smolen J. S., Aletaha D. Physical function continues to improve in sustained clinical remission of rheumatoid arthritis (RA) // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 3. P. 500.
23. Schipper L. G., Vermeer M., Kuper H. H. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 6. P. 845–850.
24. Smolen J. S., Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. N 1. P. 204.
25. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W., Breedveld F. C. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. N 4. P. 631–637.
26. Van den Broek M., Dirven L., de Vries-Bouwstra J. The clinical relevance of rapid radiological progression in the first year of treatment during 8 years of follow-up of early rheumatoid arthritis patients — poster tours // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. N 3. P. 329.
27. Vermeer M., Kuper H. H., Moens H. J., Drossaers-Bakker K. W. 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. Vol. 65. N 8. P. 1219–1226. **D**

Библиографическая ссылка:

Ермакова Ю. А., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Демидова Н. В. и др. Влияние длительной непрерывной ремиссии на функциональный и рентгенологический исходы раннего ревматоидного артрита // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология.* 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 44–49.