

образованием, с сопутствующей патологией (гипертонические кризы, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет), осознающие важность постоянного приема лекарств и удовлетворенные лечением в ходе госпитализации. Респонденты считают здоровье своей личной заботой, стремятся занять активную позицию, задают множество вопросов лечащему врачу об особенностях течения патологического процесса и лечения заболевания, но при первом удобном случае перекалывают всю ответственность за процесс терапии на врача, т.е. довлеет патерналистическая модель взаимоотношений.

отсутствует.

1. Naumova EA. The determining factors and methods of improvement of adherence to treatment of patients of cardiovascular diseases: DSc abstract. Saratov, 2007; 236 p. Russian (Наумова Е. А. Определяющие факторы и методы улучшения приверженности пациентов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис.... д-ра мед. наук. Саратов, 2007; 236 с.)

2. Semenova ON, Naumova EA, Shvartz YG. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians by the results of focused interview. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (1): 55–61. Russian (Семенова О. Н., Наумова Е. А., Шварц Ю. Г. Приверженность к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (1): 55–61.)

3. The multiple-factor analysis of adherence to treatment of patients of cardiovascular diseases PhD abstract. Saratov, 2012; 25 p. (Строкова Е. В. Многофакторный анализ приверженности пациентов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис.... канд. мед. наук. Саратов, 2012; 25 с.)

4. Vlasova AV, Lyamina NP. Quality of life and factors that influence it determine, in patients with chronic heart failure developed after myocardial infarction. *Heart failure* 2002; 3 (5): 226. Russian (Власова А. В., Лямина Н. П. Качество жизни и факторы, его определяющие, у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда. *Сердечная недостаточность* 2002; 3 (5): 226)

5. Town-planning code of 07.05.98 № 73-FZ. In: *Sobranie zakonodatel'stva RF* 1998. № 19. Art. 2069. Градостроительный кодекс от 07.05.98 № 73-ФЗ. В кн.: *Собрание законодательства РФ*. 1998. № 19. Ст. 2069.

6. Dianov MA, Antonova OI, eds. *Socio-demographic profile of Russia according to the results of the census of 2010*. Moscow, 2012; 13 p. Russian (Дианов М. А., Антонова О. И., редакторы. *Социально-демографический портрет России по итогам Всероссийской переписи населения 2010 года*. Москва, Федеральная служба государственной статистики, 2012; 13 с)

7. The Government of the Saratov region. Official portal. Online conference of the Minister of territorial entities of the region L. Zhukovskaya. URL: http://saratov.gov.ru/government/structure/terupr/news/detail.php?ID=100067&sphrase_id=211418. [cited 2014 Mar 28]. Russian (Правительство Саратовской области. Официальный портал. Онлайн-конференция министра по делам территориальных образований области Людмилы Жуковской. URL: http://saratov.gov.ru/government/structure/terupr/news/detail.php?ID=100067&sphrase_id=211418 (Дата посещения 1.11.2014)

8. Bondarenko T. Russian planet. Why do You need a bus? How people live there where no roads or public transport. URL: http://saratov.rusplit.ru/index/Kak_zhivut_ljudi_tam_gde_net_dorog-9909.html [cited 2014 May 16]. Russian (Бондаренко Т. Русская планета. «А зачем Вам автобус? Как живут люди там, где нет ни дорог, ни общественного транспорта» URL: http://saratov.rusplit.ru/index/Kak_zhivut_ljudi_tam_gde_net_dorog-9909.html (Дата посещения 1.11.2014)

9. Larionov MV, Larionov NV. The influence of the degree of environmental pollution on the health of the population of Saratov region. *Vestnik OSU* 2009; (4): 122–126. Russian (Ларионов М. В., Ларионов Н. В. Влияние степени загрязнения окружающей среды на здоровье населения Саратовской области. *Вестник ОГУ* 2009; (4): 122–126.)

10. Danilov AN. "Faces of Saratov province" Employees. Arkadak. URL: <http://lizagubernii.ru/vopros/25931/arkadak.html>. Russian (Данилов А. Н. «Лица Саратовской губернии» Сотрудники. Аркадак. URL: <http://lizagubernii.ru/vopros/25931/arkadak.html> (Дата обращения 01.11.2014)

11. Official website State Institution of health of the Saratov region «Arcadakaya district hospital». The vacancy. URL: <http://arkcrb.medportal.saratov.gov.ru/employees/> [cited 2012 Sep 26]. Russian (Официальный сайт ГУЗ СО «Аркадакская РБ». Вакансии. URL: <http://arkcrb.medportal.saratov.gov.ru/employees/> (Дата посещения 01.11.14)

12. Sidorov PI, Parnyakov AV. *Clinical psychology: the textbook for higher education institutions*. Moscow: «GEOTAR-Media», 2008; 880 p. Russian (Сидоров П. И., Парняков А. В. *Клиническая психология: учебник для вузов*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 880 с.)

УДК 616–002.77

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ АЦЦП- И РФ-ПОЗИТИВНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ИСХОДОВ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ДЛИТЕЛЬНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

Ю. А. Ермакова — «...», ...; Д. Е. Каратеев — «...», ...; Е. Л. Лучихина — «...», ...; Н. В. Демидова — «...», ...

THE INFLUENCE OF CCPA AND RF ON THE FIVE-YEAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Yu.A. Ermakova — Moscow V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Post-graduate; D.E. Karateev — Moscow V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of Early Arthritis Department, Doctor of Medical Science; E.L. Luchikhina — Moscow V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Leading Research Assistant, Candidate of Medical Science; N.V. Demidova — Moscow V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 15.04.2015 г.

Дата принятия в печать — 4.06.2015 г.

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

: определить влияние антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) на формирование 5-летних исходов раннего ревматоидного артрита (РА).

Включено 204 пациента с ранним РА (≤ 2 лет, ACR 1987 г.). РФ — 67,5% больных, АЦЦП — 57%, женщины — 86,5%, возраст — 49 [40; 58] лет. Лечение: традиционные базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты (24%). Мониторинг проводился по принципу тщательного контроля.

В группе АЦЦП (+) пациентов ($n=117$) регистрировались более высокие значения DAS28 ($M\pm\sigma$) в отличие от группы АЦЦП (-) ($n=87$): $5,30\pm 1,09$ ($4,92\pm 1,18$), $p<0,05$; $3,65\pm 1,65$ ($3,18\pm 1,24$), $3,35\pm 1,13$ ($2,99\pm 1,11$), $3,15\pm 1,49$ ($2,65\pm 1,11$), $3,04\pm 1,32$ ($2,58\pm 1,09$), $p<0,05$; $3,57\pm 1,56$ ($3,32\pm 2,41$), $p>0,05$. Между РФ (+) ($n=138$) и РФ (-) пациентами ($n=66$) достоверных различий в отношении активности РА обнаружено не было ($p>0,05$). Исходно и спустя 1 год модифицированный индекс Шарпа ($M\pm\sigma$) в группах АЦЦП (+) и АЦЦП (-) был равен $19,7\pm 10,5$ ($15,1\pm 8,9$), $25,4\pm 16,8$ ($20,3\pm 12,2$), $p>0,05$. Спустя 2, 3, 4 и 5 лет — $33,5\pm 20,8$ ($25,3\pm 14,2$), $40,8\pm 26,8$ ($31,9\pm 20,2$), $48,0\pm 28,8$ ($37,2\pm 22,6$) и $55,6\pm 30,5$ ($44,0\pm 24,5$) соответственно, $p<0,05$. Та же тенденция касалась и РФ-позитивных больных.

АЦЦП и РФ являются предикторами неблагоприятного рентгенологического прогноза при раннем РА в 5-летней перспективе. У АЦЦП-позитивных пациентов в течение первых четырех лет наблюдается более тяжелое течение заболевания.

АЦЦП- и РФ-позитивность, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV.

Objective: to study the influence of CCPA and RF on 5-year outcomes in patients with early rheumatoid arthritis (RA). **Subjects and methods** 204 patients with early RA (≤ 2 years) according to American College of Rheumatology criteria included in the study from 2003 to 2007 (67,5% RF (+); 57% ACCP (+), 86,5% women aged 49 [40–58]). They were treated by DMARDs including the biologic therapy (24%) according the «tight-control» principle. **Results** During the first four years the CCPA (+) ($n=117$) reliably had the higher level of the disease activity. While in the CCPA (-) group ($n=87$) mainly recorded the low activity and the remission. Baseline DAS28 ($M\pm\sigma$) was $5,30\pm 1,09$ (compared $4,92\pm 1,18$), $p<0,05$. From 1 to 5 years — $3,65\pm 1,65$ ($3,18\pm 1,24$), $3,35\pm 1,13$ ($2,99\pm 1,11$), $3,15\pm 1,49$ ($2,65\pm 1,11$), $3,04\pm 1,32$ ($2,58\pm 1,09$), $p<0,05$; $3,57\pm 1,56$ ($3,32\pm 2,41$), $p>0,05$. Between RF (+) ($n=138$) and RF (-) ($n=66$) groups we did not find differences ($p>0,05$). Radiological damage in the CCPA (+) patients was more pronounced from the second year of the observation. Baseline, after 1 year SHS ($M\pm\sigma$) was $19,7\pm 10,5$ (compared $15,1\pm 8,9$), $25,4\pm 16,8$ ($20,3\pm 12,2$), $p>0,05$. From 2 to 5 years — $33,5\pm 20,8$ ($25,3\pm 14,2$), $40,8\pm 26,8$ ($31,9\pm 20,2$), $48,0\pm 28,8$ ($37,2\pm 22,6$), $55,6\pm 30,5$ ($44,0\pm 24,5$), respectively, $p<0,05$. This trend was determined in RF-positive patients. **Conclusion.** The CCPA- and RF-positive patients have the worst of 5-year radiological outcomes. CCPA-positive patients also have the worst clinical course during the first 4 years.

CCPA- and RF-positive patients, rheumatoid arthritis, «tight-control» principle.

Для сохранения качества жизни больных ревматоидным артритом (РА) на должном уровне прогнозирование течения заболевания, темпов его структурного повреждения не теряет своей актуальности.

Определение предикторов неблагоприятных исходов РА позволяет принимать обоснованные меры по предотвращению их формирования, максимально используя ресурсы современной фармакотерапии, контролируя ответ на нее [1]. Кроме того, данная информация позволяет защитить пациентов с альтернативным течением РА от возможного избыточного лечения, чреватого токсичностью. В свою очередь, резонная индивидуализированная терапевтическая тактика способствует рациональному распределению ресурсов здравоохранения [2].

Так, к маркерам более быстрого рентгенологического прогрессирования рядом авторов традиционно принято относить АЦЦП и РФ [3–5, 6].

По данным К. Р. Machold и соавт. [7], даже при очень раннем начале приема синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП) (менее 3 месяцев от появления первых симптомов) у части пациентов эрозивный процесс продолжает распространяться. При 3-летнем наблюдении 55 человек с очень ранним РА (<3 месяцев) появление новых эрозий отмечалось у 63,6% больных. При этом у 74,3% из них эрозии сформировались уже в течение первого года болезни. К основным предикторам неблагоприятного структурного прогноза авторы от-

несли: позитивность по АЦЦП и РФ, высокую активность заболевания и ее стойкое сохранение, СРБ и количество припухших суставов.

N. Courvoisier, M. Dougados [8] и соавт. в рамках 10-летнего проспективного исследования определили основные прогностические факторы отрицательной рентгенологической динамики: АЦЦП, высокие исходные значения общего счета эрозий (модифицированный индекс Шарпа) и СОЭ. Данные были получены в результате проведения логистического регрессионного анализа в рамках наблюдения когорты больных ранним РА ($n=191$).

На базе ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой» в рамках программы «РАДИКАЛ» (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) . . . осуществлена оценка взаимосвязи иммуногенетических и иммунологических маркеров и доказано их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним РА [9–11]. По данным 2-летнего наблюдения 123 пациентов, получающих с-БПВП, было выявлено, что наличие АЦЦП является мощным предиктором быстропрогрессирующего варианта течения болезни, в том числе развития эрозивного процесса, а при совместном определении АЦЦП и SE («shared epitope») новые эрозии появлялись в 2 раза чаще. В целом в начале исследования 18,7% пациентов имели эрозии в суставах, спустя 2 года количество таких больных увеличилось до 48,8%.

A. A. Jilani C. G. Mackworth-Young [12], с целью собрать обновленную информацию о значимости АЦЦП в качестве прогностического маркера при РА, представили аналитический обзор по данным 25 исследований (6421 пациент, максимальная дли-

— Ермакова Юлия Алексеевна

Тел. +79031409886
E-mail:

тельность наблюдения 10 лет), которые также подтверждают тот факт, что АЦЦП является мощным предиктором развития эрозивного процесса.

Следует подчеркнуть, что изучение влияния АЦЦП- и РФ-позитивности на долгосрочный прогноз при раннем РА представляется особенно важным, поскольку позволяет сформировать более полное понимание о течении и исходах данного заболевания, оценить успех и учесть ошибки соответствующих тактик ведения и лечения пациентов.

В связи с немногочисленностью подобных современных работ в Российской Федерации, основанных на длительном наблюдении большого количества пациентов, данное исследование представляется интересным и актуальным.

: оценка влияния наличия АЦЦП и РФ в дебюте заболевания на формирование основных исходов раннего РА при 5-летнем наблюдении.

В течение пяти лет нами наблюдались 204 пациента, ранее вошедших в программу «РАДИКАЛ» в период с 2003 по 2007 г. При первом обследовании в клинике им был установлен диагноз РА. Длительность заболевания на момент включения составляла ≤ 2 лет. Первоначально было включено 448 больных с ранним РА, из них в процессе наблюдения по различным причинам (несоответствие критериям включения в настоящее исследование, убытие из региона, нерегулярные визиты к врачу-ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т.д.) выпали 244 пациента, в результате для статистического анализа были доступны данные 204 больных. Подробная характеристика когорты представлена в табл. 1.

В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ, АЦЦП пациенты, среднего возраста, преимущественно женщины. На момент включения 129 (63%) пациентов имели умеренную активность заболевания, 66 (33%) высокую, 9 (4%) низкую. Большинство пациентов соответствовали II функциональному классу. Из 204 человек 34 (16,5%) на момент включения уже имели эрозии в суставах по данным рентгенографии.

На протяжении пяти лет ежегодно проводилась оценка активности заболевания (количество болезненных и припухших суставов, общая оценка состояния здоровья больного по ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывалось наличие эрозий, рентгенологическая стадия по Штейнброкеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [13].

Назначение противовоспалительных препаратов и, при необходимости, их замена осуществлялись согласно принципу тщательного контроля [14–17] и клинических рекомендаций, с учетом переносимости и терапевтического ответа каждые 3–6 мес. При необходимости коррекция терапии проводилась индивидуально на основании решения врачебного консилиума. Терапия начиналась с назначения максимально переносимых доз метотрексата (МТ), доза которого при возможности повышалась до 25–30 мг/нед с учетом переносимости, у ряда больных с противопоказаниями к назначению МТ первым препаратом был лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (ССЗ). При недостаточном ответе на с-БПВП принималось решение о назначении комбинации с-БПВП и генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), как правило, ингибитором фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО- α), при сохранении высокой активности

Показатель	Значение
Женщины	86,5%
Мужчины	13,5%
Возраст, годы, Ме [25–75 перцентили]	49 [40–58]
Длительность заболевания на момент включения, месяцы, Ме [25–75 перцентили]	5 [3–10]
РФ (+)	67,5%
АЦЦП (+)	57%
DAS28, Ме [25–75 перцентили]	5,1 [4,49–5,85]
HAQ, Ме [25–75 перцентили]	1,125 [0,625–1,75]
Функциональный класс, n:	
I	59 (29%)
II	141 (69%)
III	4 (2%)
IV	0 (0%)
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), n	34 (16,5%)
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), n:	
I	10 (5%)
II	189 (92,5%)
III	4 (2%)
IV	1 (0,5%)
Терапия:	
метотрексат	57%
лефлуномид	18,5%
сульфасалазин	21,2%
гидрохлорохин	3,3%
ГИБП	24%
Глюкокортикоиды	42%

болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах. В более легких случаях назначалась монотерапия другим с-БПВП, либо комбинированная терапия МТ и ССЗ, либо «тройная терапия» МТ+ССЗ+гидрохлорохин с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на первый и-ФНО- α , как правило, проводилось переключение 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 использовалась программа SPSS Statistics 17.0. Распределение в отношении индексов HAQ и общего счета эрозий (ОСЭ) модифицированного индекса Шарпа отличалось от нормального. Указывалось значение вероятности (p), выбирался уровень статистической значимости,

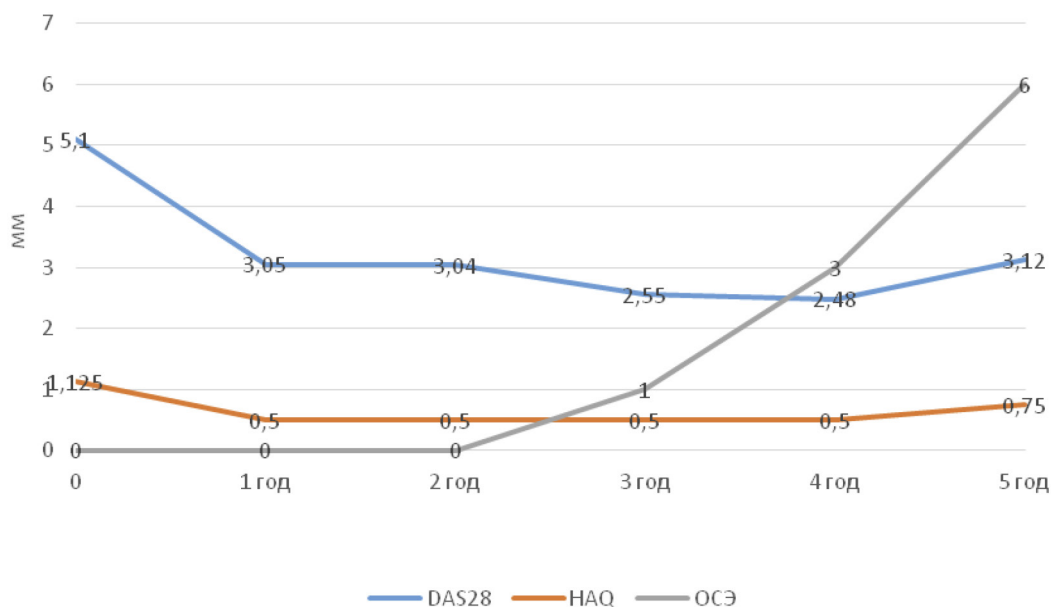


Рис. 1. 5-летняя динамика индексов DAS28-СОЭ, HAQ и ОСЭ (модифицированный индекс Шарпа), Ме

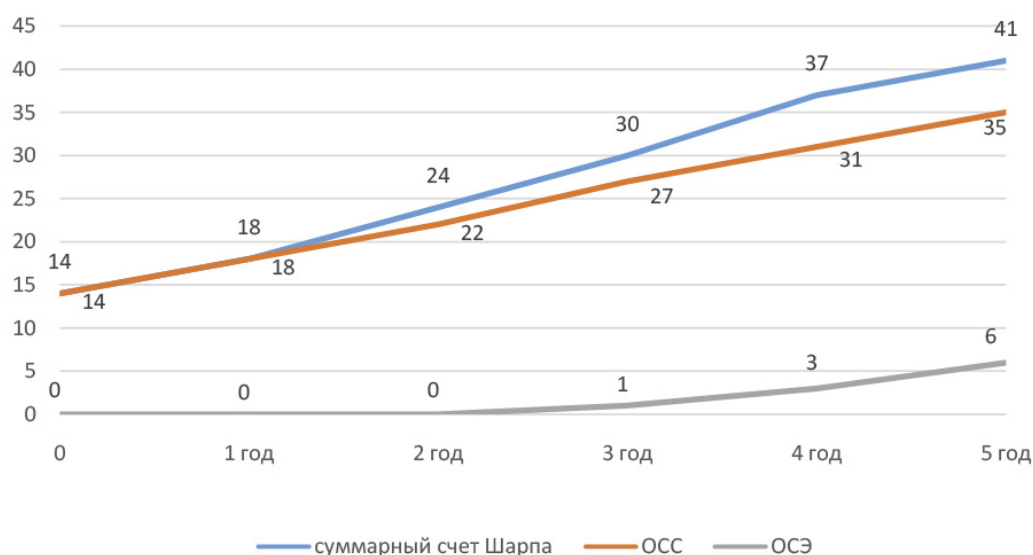


Рис. 2. 5-летняя динамика ОСЭ, ОСС, СС (модифицированный индекс Шарпа, Ме)

равный 0,05 или 0,01. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Спустя один год наблюдения нами было зафиксировано значительное уменьшение индекса DAS28 — с 5,1 [4,49; 5,85] до 3,05 [2,25; 4;43] ($p < 0,05$). На протяжении следующих четырех лет его значения оставались достаточно стабильными, к концу 5-го года составил 3,12 [1,86; 4;32] ($p < 0,05$). Та же тенденция касалась и индекса HAQ, медиана которого, будучи исходно равной 1,125 [0,625; 1,75], к концу 1-го года снизилась до 0,5 [0,125; 1,0] ($p < 0,05$), соответствуя популяционным значениям. Это улучшение сохранялось до конца 4-го года. По прошествии пяти лет наблюдения отмечалось некоторое прогрессирование функциональных нарушений, а именно увеличение медианы индекса HAQ до 0,75 [0,125; 1,125] ($p < 0,05$), что может быть следствием развития эрозивно-деструктивного процесса в суставах (рис. 1).

Несмотря на умеренную выраженность клинических и функциональных изменений, на протяжении всего срока наблюдения у пациентов регистрировалось увеличение случаев эрозивного артрита. Так, в дебюте заболевания 34 (16,5%) больных имели эрозии в суставах. Спустя 5 лет наблюдения их количество составило 149 (73%), $p < 0,01$. Однако, при детальной оценке выраженности рентгенологического прогрессирования с помощью модифицированного индекса Шарпа, у большинства пациентов структурные изменения носили слабовыраженный характер (рис. 2). Так, медиана ОСЭ, равная исходно 0 [0–0], спустя 5 лет составила 6 [0–14], $p < 0,05$. В динамике суммарного счета (СС) Шарпа преимущественную роль играл общий счет сужения суставных щелей (ОСС), в отличие от эрозивного компонента. На протяжении первых трех лет эрозивные изменения в суставах были единичны и незначительны. Они стали более заметны спустя 4 и 5 лет, $p < 0,05$ (см. рис. 2).

Среднее значение индекса DAS28 при включении в группу АЦЦП (+) (n=117) составило 5,30±1,09 в отличие от группы АЦЦП (-) (n=87), где оно было равно 4,92±1,18 (p<0,05). Спустя 1, 2, 3 и 4 года эти значения составили 3,65±1,65 (3,18±1,24), 3,35±1,13 (2,99±1,11), 3,15±1,49 (2,65±1,11), 3,04±1,32 (2,58±1,09), p<0,05. По прошествии пяти лет наблюдения достоверных различий между группами в отношении индекса DAS28 получено не было: 3,57±1,56 и 3,32±2,41 соответственно (p>0,05).

Между РФ-положительными (n=138) и РФ-негативными пациентами (n=66) мы не зафиксировали достоверных различий в отношении активности РА на протяжении всего срока наблюдения (p>0,05). Исходно M±σ индекса DAS28 в обеих группах были равны 5,20±1,34 и 5,01±1,10, спустя 5 лет данные показатели составили 3,42±1,46 и 3,16±1,56 соответственно (p>0,05).

Динамика активности РА в группах, одновременно положительных и негативных по АЦЦП и РФ, представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, спустя 3 года наблюдения в двух группах формируются устойчивые различия (p<0,05). Так, в группе АЦЦП+/РФ+ средние значения индекса DAS28 были выше, к концу наблюдения соответствуя умеренной активности (3,50±1,50), в отличие от группы АЦЦП-/РФ- (2,96±1,44).

Рентгенологическое прогрессирование в группе АЦЦП (+) было более выраженным начиная со 2-го года наблюдения (табл. 3). Та же тенденция касалась и РФ-положительных больных (табл. 4).

Пациенты, у которых в дебюте одновременно определялись положительные титры АЦЦП и РФ, соответствовали худшему структурному прогнозу в связи с более существенной рентгенологической динамикой (табл. 5).

Достоверных различий по частоте назначения БПВП и ГИБП между группами РФ и АЦЦП положительных и негативных больных выявлено не было.

На протяжении первых четырех лет АЦЦП-положительные пациенты имели более высокие значения индекса DAS28 (p<0,05). Это может

2

Годы	DAS28-СОЭ		p
	АЦЦП+/РФ+	АЦЦП-/РФ —	
Исходно	5,32±1,11	4,97±1,20	>0,05
1	3,62±1,35	3,11±1,33	<0,05
2	3,37±1,42	2,89±1,13	>0,05
3	3,16±1,55	2,61±1,12	<0,05
4	3,05±1,34	2,56±1,07	<0,05
5	3,50±1,50	2,96±1,44	<0,05

3

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

4

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

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

подтверждать тот факт, что наличие АЦЦП является маркером более тяжелого течения РА, особенно в первые годы болезни. Сохранение активности заболевания у этих пациентов может способствовать прогрессированию деструкции суставов, что в дальнейшем может негативным образом отразиться на функциональном статусе больных. Однако к концу наблюдения в нашем исследовании различий в отношении активности РА (DAS28) в двух группах получено не было ($p>0,05$).

A. Gupta, R. Kaushik и соавт. [18] по результатам своей работы пришли к выводу, что уровень АЦЦП значительно коррелирует с выраженностью рентгенологического повреждения ($p<0,05$), при этом с активностью РА (DAS28-СОЭ) наблюдается отсутствие положительной корреляции ($p>0,05$).

При проведении оценки рентгенологической динамики нами выявлено, что АЦЦП-позитивные и РФ-позитивные пациенты подвержены более быстрым темпам рентгенологического прогрессирования. Средние значения СС модифицированного индекса Шарпа в группах АЦЦП (+) и РФ (+) исходно и через 5 лет составили 19,7±10,5–55,6±30,5 и 18,5±10,7–54,0±32,6 соответственно, в отличие от групп АЦЦП (-) и РФ (-), где тот же параметр был равен 15,1±8,9–44,0±24,5 и 15,9±9,6–41,1±21,6 соответственно ($p<0,05$).

В свою очередь, M. van den Broek, L. Dirven и соавт. [19] в своей работе подчеркивают, что у пациентов с быстрой рентгенологической прогрессией (≥ 5 пунктов в год, модифицированный индекс Шарпа) достоверно чаще регистрируются положительные титры АЦЦП (82% против 60%) и РФ (77% против 57%). Они также имеют более высокие исходные значения СОЭ и HAQ ($p<0,05$).

По нашим данным, при одновременном определении в дебюте заболевания положительных титров АЦЦП и РФ пациенты обладали более неблагоприятным как клиническим, так и рентгенологическим прогнозом. Через 3 года от начала наблюдения между группами сформировались существенные различия (DAS28, модифицированный индекс Шарпа), $p<0,05$.

J. Sokolove, D.S. Johnson и соавт. [20] при наблюдении 1488 пациентов с РА объясняют это тем, что АЦЦП+/РФ+ опосредует увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-альфа, что связано с нарастанием системного воспаления и активности заболевания. В свою очередь, авторы высказывают мнение, что именно моноклональный IgM-РФ, являясь катализатором, повышает способность АЦЦП стимулировать производство цитокинов макрофагами, тем самым усиливая патогенность АЦЦП при РА (*in vitro*,

при сравнении трех групп АЦЦП+/РФ+, АЦЦП+/РФ-, АЦЦП-/РФ-, $p=0,003$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что АЦЦП и РФ являются предикторами неблагоприятного рентгенологического прогноза при раннем РА в 5-летней перспективе. Кроме того, у АЦЦП-позитивных пациентов в течение первых четырех лет наблюдается более тяжелое течение заболевания. Пациенты, позитивные по АЦЦП и РФ, являясь прогностически неблагоприятными, изначально требуют к себе повышенного внимания со стороны врачей-ревматологов. Это заключается в еще более тщательном контроле за заболеванием, в комплексной оценке ответа на терапию, в применении усиленных схем терапии, возможно, с использованием новых лекарственных препаратов (ГИБП), спектр которых на фармацевтическом рынке в настоящее время расширяется. Данная когорта больных, безусловно, нуждается в дальнейшем детальном изучении.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

1. Karateev DE. A current view on the problem of rapidly progressive rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal* 2010; (2): 36–40. Russian (Каратеев Д. Е. Современный взгляд на проблему быстро прогрессирующего ревматоидного артрита. *Современная ревматология* 2010; (2): 36–40.)

2. Landewe R. Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 80: 8–15.

3. Karateev DE. Basic trends and variability of rheumatoid arthritis evolution: long-term follow-up results. *Rheumatology Science and Practice* 2010; (2): 36–40. Russian (Каратеев Д. Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология* 2004; (1): 8–14.)

4. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic Factors for Radiographic Damage in Early Rheumatoid Arthritis/ Arthritis & Rheumatism 2001; 8 (44): 1736–43.

5. Paimela L, Palosuo T, Helve T, Anu K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumat.* 1995; 34: 1146–50.

6. Forslind K, Ahilmen M, Eberhardt K, et al. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1090–95.

7. 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: 342–49.

8. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: R10.

9. Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. The possibility 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 program of RADICAL). Therapeutic archive 2008; 5: 8–13. Russian (Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Тер. архив 2008; 5: 8–13.)

10. Guseva IA, Demidova NV, Luchikhina EL, et al. Immunogenetic and immunologic markers for early rheumatoid arthritis (the results of the first phase of research under the program of the RADICAL). Rheumatology Science and Practice 2008; 6: 17–26. Russian (Гусева И.А., Демидова Н.В., Лучихина Е.Л. и др. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ). Научно-практическая ревматология 2008; 6: 17–26.)

11. Demidova NV. The relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiographic progression in patients with early RA. Rheumatology Science and Practice 2009; 3: 12–17. Russian (Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним РА. Научно-практическая ревматология 2009; 3: 12–17.)

12. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in RA: a systematic literature review and meta-analysis. Int J Rheumatol 2015; 2015: 728610. DOI: 10.1155/2015/728610.

13. Albert DA, Huang G, Dubrow G, et al. Criteria for improvement in rheumatoid arthritis: alternatives to the American College of Rheumatology. J Rheumatol 2004; 31 (5): 856–866.

14. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. Ann Reum Dis 2007; 66: 1409–10.

15. 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.

16. 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 Jul 17–23; 364 (9430): 263–9.

17. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. Ann Rheum Dis. 2012 Jun; 71 (6): 845–50.

18. Gupta A, Kaushik R, Kaushik RM, et al. Association of ACPA with clinical and radiological Disease severity in RA. Curr Rheumatol 2015; 10 (2): 136–43.

19. 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.

20. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in RA. Arthritis & Rheumatol 2014 Apr; 66 (4): 813–21. DOI: 10.1002/art.38307.

УДК 616.124.2–036.1

Оригинальная статья

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А. Ю. Лазуткина —

; В. В. Горбунов —

RISK FACTORS AND PROGRESSION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY

A. Y. Lazutkina — Chita Regional Directorate of Medical Supply on Trans-Baikal Railway, Department of Medicine and Prophylaxis, Senior Inspector; V. V. Gorbunov — Chita State Medical Academy, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 10.03.2015 г.

Дата принятия в печать — 4.06.2015 г.

Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В.

: исследование влияния факторов риска, поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка. В исследование 2008–2013 гг. были вовлечены 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги, у которых в период прохождения врачебно-экспертных комиссий осуществлялся поиск факторов риска и поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний.

. За время исследования в группе (7959 наблюдений с конечными исходами) установлено 597 случаев гипертрофии миокарда левого желудочка, которые в объеме данной выборки были подвергнуты статистическому анализу. Установлено, что артериальная гипертензия, возраст, ретинопатия, сахарный диабет, утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм / атеросклеротические бляшки сонных артерий, индекс массы тела $\geq 25,0$, атеросклероз аорты, гипергликемия и стресс обусловили развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

. Эту установленную связь факторов риска, поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний необходимо учитывать при профилактике и лечении гипертрофии миокарда левого желудочка.

факторы риска, поражения органов-мишеней, гипертрофия миокарда левого желудочка, сердечно-сосудистые заболевания.

Lazutkina AY, Gorbunov VV.

The aim of this work is to study the left ventricular myocardial hypertrophy. *Materials and methods:* In the study that was held in period from 2008 to 2013 years and covers group of 7959 workers of locomotive brigades of Transbaikalian railway. In stated period each individual was additionally searched for the risk factors and lesions in target-organs