

Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

В статье обсуждаются механизмы деструктивных процессов при ревматоидном артрите (РА). На современном этапе в задачи лечения РА, помимо подавления воспаления, входит и предупреждение деструкции хряща и кости пораженных суставов. Прогнозирование деструктивных процессов при РА играет важную роль, так как необратимость функциональных изменений при РА напрямую коррелирует с выраженностью повреждения сустава. В статье обсуждаются механизмы разрушения суставного хряща и кости, значение различных биохимических маркеров для оценки степени повреждения и прогноза дальнейшего прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп. При РА выделяют не только клинические (показатели активности), но и биологические (маркеры повреждения кости, хряща и синовиальной оболочки) предикторы повреждения суставов: СТХII – маркер деградации хряща (коллаген II типа) и СТХI – маркер деградации кости (коллаген I типа) и их динамика за 4–12 нед и более. Хотя появление эрозий считается основным признаком прогрессирования деструкции суставов при РА, показано, что в ранних стадиях болезни функциональная активность в большей степени зависит от счета сужения суставной щели (деградация хряща), чем от счета эрозий при оценке деструкции модифицированным методом Шарпа. В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКПИ) была оценена связь функциональной способности больных раздельно с сужением суставной щели и с числом эрозий. Было показано, что при РА деградация хряща играет большую роль в необратимой потере функции, чем деструкция кости.

Возможность подавления деградации хряща, показанная в РКПИ эффективности адалимумаба, коррелирует с лучшим функциональным исходом у больных РА. Сывороточные маркеры обмена хряща могут не только быть предикторами дальнейшего рентгенологического прогрессирования, но и использоваться для оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; прогрессирование; деградация хряща; сывороточные биохимические маркеры обмена хряща.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. Современная ревматология. 2014;(4):60–71.

Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043

The paper discusses the mechanisms of destructive processes in rheumatoid arthritis (RA). At the present stage, in addition to suppress inflammation, the goals of treatment are to prevent cartilage and bone destruction in the affected joints. Prediction of destructive processes in RA plays an important role as the irreversibility of functional changes in RA directly correlates with the degree of joint injury. The paper discusses the mechanisms of articular cartilage and bone destruction and the significance of different biochemical markers for estimating the degree of injury and for predicting further destruction of small hand and foot joints. In RA, the investigators identify not only clinical (activity indicators), but also biological (bone, cartilage, and synovium damage markers) predictors for joint injury: CTXII is a marker for cartilage degradation (collagen type II) and CTXI is a marker for bone degradation (collagen type I) and their trends over 4–12 or more weeks. Although the occurrence of erosions is considered to be a major manifestation of joint destruction progression in RA, the functional activity in its early stages is shown to depend on the estimate of joint space narrowing (cartilage degradation) to a greater extent than on that of erosions when evaluating the destruction by the modified Sharp method. Several randomized placebocontrolled studies (RPCSs) have assessed the association of patients' functional capacity with joint space narrowing or with the number of erosions. In RA, cartilage degradation has been demonstrated to play a larger role in irreversible function loss than bone destruction.

The possibility of suppressing cartilage degradation, which is indicated in RPCSs of the efficacy of adalimumab, correlates with a better functional outcome in patients with RA. Serum markers for cartilage metabolism may be not only predictors for further radiographic progression, but also be used to evaluate therapeutic effectiveness.

Key words: rheumatoid arthritis; progression; cartilage degradation; serum biochemical markers for cartilage metabolism.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):60–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-60-71>

ОБЗОРЫ

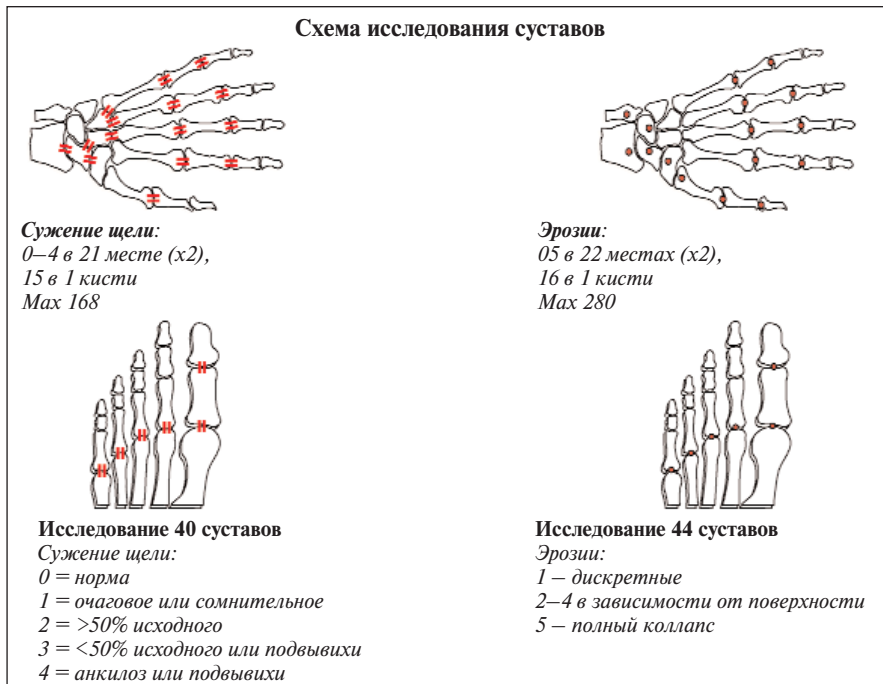


Рис. 1. Модифицированный метод Шарпа (модификация D. van der Heijde)

Основное клиническое проявление ревматоидного артрита (РА) – симметричный полиартрит преимущественно мелких суставов кистей и стоп. Важнейшим параметром, характеризующим прогрессирование РА, является деградация хряща и субхондральной кости [1]. И активность, и прогрессирование при РА приводят к функциональной недостаточности суставов. Известно, что у больных РА функциональные изменения могут иметь обратимый характер за счет боли в суставах, их припухлости, депрессии. Потенциально необратимый характер функциональных нарушений формируется вследствие деструкции суставов, деформаций,

мышечной слабости [2, 3] или коморбидных состояний [4]. В соответствии с основными принципами концепции «Тreat to Target» сохранение функционального состояния больного является главной долгосрочной целью лечения РА [5]. Подавление синовиального воспаления считается оптимальным для достижения этой цели. Однако многочисленные клинические исследования показали, что супрессия синовита не всегда предупреждает деструкцию суставов, и это заставляет предполагать существование пути развития паннусопосредованной деструкции суставов, не зависящей от воспаления [6]. В ряде исследований обсуждается роль трансформированных фибробластов как клеток, играющих ключевую роль в патогенезе РА, в том числе в формировании эрозий [7]. В соответствии с этим оптимальное лечение РА теоретически должно включать использование не только противовоспалительных агентов, но и ингибиторов матричных металлопротеаз (ММП), или молекул, влияющих на деструктивный компонент болезни, не связанный с воспалением.

При оценке деструктивных изменений в суставах при РА определяют степень сужения суставной щели (деградация хряща) и наличие эрозий (деструкция кости). Наиболее распространенным количественным методом оценки деструкции при РА является метод Шарпа [8] в модификации D. van der Heijde [9, 10] (рис. 1). Наличие эрозий считалось патогномичным признаком РА, который входил в диагностические критерии 1987 г. [11]. Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. [12] ориентированы на раннюю ста-

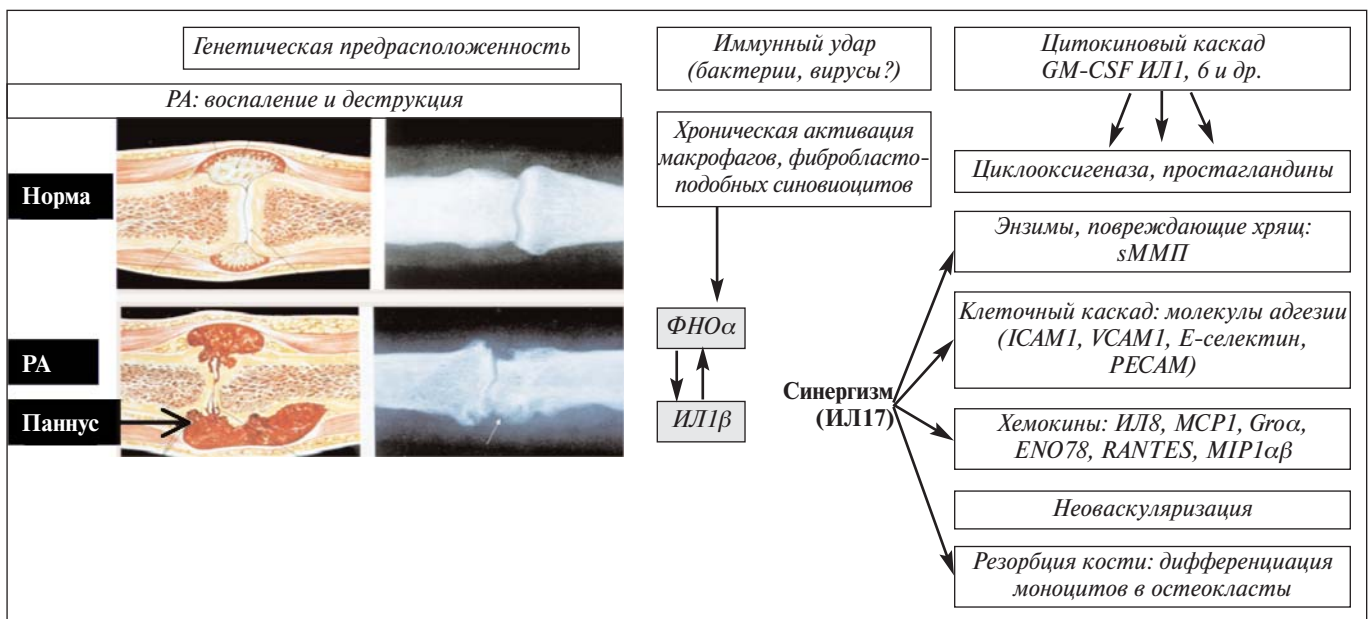


Рис. 2. Патологический процесс при РА: активация клеток синовиальной оболочки с продукцией провоспалительных цитокинов, участвующих в формировании синовиального воспаления, деструктивных процессах

О Б З О Р Ы

дию РА и дают возможность на начальном этапе выявить персистирующее воспаление, определяющее дальнейшее прогрессирование РА. Наличие деструктивных изменений в суставах в эти критерии не входит. Специально созданным комитетом было дано определение эрозивного артрита (или эрозивной болезни): эрозивная болезнь при использовании классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. определяется, когда эрозии (повреждение кортикального слоя кости) при рентгенографии обеих кистей и стоп определяются как минимум в трех отдельных суставах следующих областей: проксимальные межфаланговые суставы, пястно-запястные суставы, запястье (считается одним суставом) и плюснефаланговые суставы [13]. Данное заключение основано на анализе течения РА в двух больших когортах больных – лейденской когорте из Клиники раннего артрита Нидерландов [14] и французской когорте ESPOIR [15] – и именно наличие как минимум трех эрозивных суставов данных областей (не трех эрозий, которые могут быть в одном суставе) было специфичным (>0,80) и часто достигало >0,90 по сравнению с другими областями. Данное заключение говорит о том, что наличие одного эрозивного сустава не является сугубо специфичным для РА и может встречаться и при других типах артрита. Таким образом, именно выявление эрозий используется в диагностических целях и для оценки прогрессирования РА.

Генетическая предрасположенность

Два важнейших компонента повреждения суставов при РА – деградация хряща и деструкция кости – имеют различный механизм развития. Деструкция кости связана в основном с синовиальными остеокластами и непосредственной инвазией паннуса в подлежащую кость [16, 17]. Деградация хряща во многом зависит от влияния металлопротеиназ (ММП), секретируемых в синовиальную жидкость фибробластами и макрофагами синовиальной оболочки или продуцируемых непосредственно в хряще активированными под воздействием провоспалительных цитокинов хондроцитами (рис. 2) [18–20].

Одним из важнейших провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА, является фактор некроза опухоли (ФНО) [21]. Предполагается, что ФНО играет большую роль в развитии воспаления, чем интерлейкин (ИЛ) 1 и 6 [22]. Помимо прямого воздействия на воспаление, ФНО оказывает потенциальное паракринное влияние на другие провоспалительные цитокины, включая ИЛ1, 6 и 8. Таким образом, имеет место прямой и непрямой эффект ФНО на воспалительный ответ при РА и механизмы деструкции кости и хряща [21, 22]. В эндотелии ФНО стимулирует экспрессию молекул адгезии, что способствует перемещению большого числа лейкоцитов в область воспаления [21]. Кроме того, ФНО способствует ангиогенезу через влияние на эндотелиальный фактор роста (VEGF) [23]. Необратимое при РА разрушение хряща в большой степени

Таблица 1. *Биохимические маркеры обмена в хряще и кости, определяемые в сыворотке крови, моче и синовии*

Параметр	Молекула-мишень	Функция
COMP	Олигомерический протеин хряща	Обмен хряща
CTXI	Коллаген I типа	Резорбция кости
NTXI	Коллаген I типа	Резорбция кости
ICTP	Коллаген I типа	Тип деградации коллагена I типа, обусловленный MMP
PINP	Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа	Образование кости Образование хряща
OC	Остеокальцин	Образование кости
СРП	С-пропептид коллагена II типа	Образование хряща
CTXII	Коллаген II типа	Деградация хряща
C ₂ C	Фрагменты коллагена II типа	Деградация хряща
C ₁ , C ₂	Фрагменты коллагена II типа	Деградация хряща
PIINP	Аминотерминальный пропептид проколлагена II типа	Формирование коллагена II типа

зависит от способности ФНО стимулировать освобождение ММП фибробластами [24]. Использование ингибиторов ФНО позволяет подавить активность РА и прогрессирование повреждения суставов, что было показано в многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ). Выделены клинико-лабораторные предикторы клинической эффективности этих препаратов. Однако не описаны надежные предикторы влияния на повреждение суставов и степень подавления прогрессирования структурных изменений.

Выделяют биологические (маркеры повреждения кости, хряща и синовиальной оболочки) и клинические (параметры активности) предикторы структурных повреждений при РА [25, 26]. Биохимические маркеры обмена в кости и хряще представлены в табл. 1. Маркеры обмена в кости используются в рутинной практике для оценки эффекта терапии остеопороза и могут применяться при относительно медленно прогрессирующих заболеваниях [27, 28]. Они могут быть полезны и при РА [29]: СТХII как маркер деградации хряща (коллаген II типа) и СТХI как маркер деградации кости (коллаген I типа); их динамика за 4–12 нед и более может указывать на повреждение суставов (см. табл. 1, 2). Хотя рентгенологический метод является стандартным для оценки прогрессирования деструкции при РА, использование валидированных методов (магнитно-резонансная томография – МРТ) и комбинация их с измерением биохимических маркеров деградации увеличивают возможность контроля за успешностью лечения и выбора наиболее подходящих прогностических маркеров (табл. 3). Различные маркеры могут быть связаны с различными стадиями патологического процесса (рис. 3).

До последнего времени отдельно не оценивалась связь прогрессирования деградации хряща (по степени сужения суставной щели) или кости (по появлению костных эрозий) с функциональной способностью больных. Анализ такой связи [46] был проведен по данным нескольких РПКИ [35, 47–53]. Проанализированы данные 748 боль-

О Б З О Р Ы

Таблица 2. Биохимические маркеры в исследованиях больных РА

Источник	Число больных	Дизайн исследования	Терапия	Маркеры	Результат
R.C. Billinghamurst и соавт. [30]	47	Открытое несравнительное	АДА	ММП ₁ , COMP	Снижение только к 2 годам
O.V. Nemorovskiy и соавт. [31]	49	Открытое несравнительное	ИНФ/ЭТЦ	COMP	Снижение через 3 мес
R.C. Billinghamurst и соавт. [32]	68	Открытое несравнительное	ИНФ	OC, PINP BAP, CTXI ICTP	Увеличение на 2–6-й неделе Без изменений Снижение через 6 нед
J. Risteli и соавт. [33]	102	Открытое несравнительное	ИНФ	OC CTXI RANKL OPG	Без изменений Снижение на 14–42-й неделе Снижение на 14-й неделе Без изменений
L. Klareskog и соавт. [34]	144	Дополнительное исследование в РПКИ	ИНФ по сравнению с МТ	CTXI, Col2-3/4c ММП ₃	Без изменений Снижение на 2-й неделе
U. Schurigt и соавт. [35]	137/138	24-недельное РПКИ ¹ (МТ по сравнению с уровнем двух доз)	ТЦЗ	OC CTXI, ICTP PINP, HELIXII, ММП ₃	Повышение на большей дозе Снижение на обеих дозах Дозозависимое снижение
E. Gineys и соавт. [36]	132/124	Монотерапия БПВП	СУЛЬФ, МТ+ГК	ММП, Glu-Gal-Руг, CTXII TIMPI, COMP	2 года измерялась AUC, показана точность прогноза 81% Без изменений
J.S. Johansen и соавт. [37]	155	Монотерапия БПВП	СУЛЬФ, МТ+ГК	CTXI, CTXII	Нормализация CTXII указывает на эффективность терапии
J.M. Delaisse и соавт. [38]	48	Годичное открытое несравнительное ² (с денситометрией)	ИНФ	PINP CTXI ICTP CTXII	Без изменений через 6 и 52 нед Уменьшение на 6-й неделе Уменьшение на 52-й неделе Без изменений
F. Chopin и соавт. [39]	66	Годичное открытое несравнительное ³	ИНФ	CTXII, Glu-Gal-Руг	Без изменений
M. Munoz-Torres и соавт. [40], A.J. Janckila и соавт. [41]	145/157	Годичное открытое РКИ (SAMURAI)	ТЦЗ	Остеокальцин NTX, PINP, ММП ₃ ⁴	Повышение Снижение

Примечание. Отобраны исследования, в которых оценивались маркеры.

¹ – изменения со значениями анти-ИЛ6 на 4-й и 16-й и на 24-й неделе для CTX1; ² – стабильные показатели денситометрии за 12 мес;

³ – пациенты с прогрессирующим повреждением суставов имели более высокий уровень к началу исследования; ⁴ – умеренная корреляция vЧРБ с прогрессированием повреждения суставов; BAP – костная щелочная фосфатаза; OPG – остеопротегерин; RANKL – активатор рецептора лиганда NF-κB; HELIXII – геликоидный пептид коллагена; TIMP – тканевый ингибитор ММП. ИНФ – инфликсимаб; ЭТЦ – этанерцепт. Здесь и в табл. 3: остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

ных, достигших ремиссии (16,3% всех больных, участвовавших в исследованиях) по индексу SDAI (Simplex Disease Activity Index – простой индекс активности болезни) [54]. Индекс SDAI вычисляется как сумма числа припухших, болезненных суставов (из 28), выраженности общей активности болезни по мнению врача и пациента (оба параметра оцениваются по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, в мм) и СРБ (в мг/дл); ремиссия по этому индексу регистрируется при значении 3,3 балла. При использовании доплер-УЗИ суставов для подтверждения ремиссии была показана большая точность индекса SDAI, чем индекса DAS28 [55]. Оценивались функциональное состояние больных (индекс HAQ-DI), количество эрозий и степень сужения суставной щели.

Отбор больных РА, достигших ремиссии, проведен для выделения необратимого компонента потери функции. Счет HAQ в период активного воспаления отражает обратимый и необратимый компоненты утраты функции при РА, а показатель HAQ во время ремиссии – преимущественно необратимый компонент функциональных нарушений [56].

Связь сужения суставной щели и числа эрозий с необратимой утратой функции рассматривали с применением простого моновариантного анализа, стратифицированного анализа и уточненной мультивариантной модели. В результате анализа счет HAQ-DI был определен для тертилей как сужения суставной щели, так и числа эрозий (рис. 4). Видна отчетливая, но не достоверная ассоциация между эрозиями и ухудшением функции ($p=0,63$), ассоциация сужения сустав-

Таблица 3. Биохимические маркеры в исследованиях больных РА

Источник	n	Дизайн исследования	Метод оценки	Маркеры	Результат
S.W. Syversen и соавт. [42]	84	Длительный анализ	МРТ и рентгенологическое исследование	sCTXI, uCTXII, sOPG, COMP, sММП ₃	CTXI, CTXII – достоверные предикторы прогрессирования
P. Garnero и соавт. [43]	377	Перекрестный анализ	МРТ	CTXII	Корреляция с отеком костного мозга
K. Fujikawa и соавт. [44]	98	Перекрестный анализ	МРТ	COMP, ММП, СРБ	Уровень COMP повышен при наличии эрозий
L.S. Knudsen и соавт. [45]	72	Длительный анализ	МРТ	ИЛ6, VEGF, СРБ, СОЭ	Только уровень ИЛ6 коррелирует с прогрессированием

Примечание. Отобраны исследования, в которых проводилась МРТ. s – определено в сыворотке, u – определено в моче.

ной щели с утратой функции была ниже, но высоко достоверной ($p < 0,001$). В данной модели возраст и длительность болезни также были достоверно связаны со снижением функции ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). При мультивариантом анализе, включавшем возраст, пол и длительность РА, получена достоверная связь необратимой потери функции с сужением суставной щели ($p = 0,003$), но не с числом эрозий ($p = 0,95$). Таким образом, данное исследование показало, что у больных РА деградация хряща играет большую роль в необратимой потере функции, чем деструкция кости.

Хорошо известно, что ингибитор ФНО адалимумаб (АДА) в комбинации с метотрексатом (МТ) обладает выраженной противовоспалительной активностью и возможностью замедлять рентгенологическое прогрессирование деструктивного артрита. Интересные данные получены при анализе биоптатов синовиальной оболочки у больных, леченных или АДА + МТ, или только МТ (по 5 биопсий в каждой группе) [57]. Отмечено достоверно снижение уровня CD68 и ММП₃ в биоптатах у больных, получавших АДА в комбинации с МТ ($p < 0,05$; рис. 5). Несколько исследований было посвящено оценке возможности использовать ММП в качестве предиктора деструкции суставов при РА [58]. У пациентов, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) и достигших клинической ремиссии, степень снижения концентрации ММП₃ была большей, чем у пациентов, не достигших ремиссии [59]. Учитывая данные о большем влиянии деградации хряща на функциональную способность у больных РА, чем на эрозирование кости, изменение концентрации ММП представляется еще одним возможным параметром для оценки течения болезни.

В многочисленных РПКИ эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), как правило, оценивают по критериям ACR (достижение улучшения соответственно по ACR20, ACR50, ACR70) или по критериям EULAR (динамика DAS28). То есть эффект оценивается по степе-

ни уменьшения боли и припухлости суставов, изменению активности болезни по мнению врача/больного и динамике лабораторных параметров, отражающих активность ревматоидного воспаления. Внедрение в практику концепции «Тreat to Target» [5] четко ориентирует клинициста на достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни как основной и альтернативной цели лечения больных РА. В исследовании «Т-4» Y. Urata и соавт. [60] оценили исходы РА в группах больных, которые получали рутинную терапию (1-я группа); которых лечили по принципам «Тreat to Target», цель – ремиссия, DAS28 < 2,6; (2-я группа); у которых целью лечения была нормализация концентрации ММП₃ (3-я группа); у которых были поставлены и достигнуты две цели: достижение ремиссии по DAS28 и нормализация концентрации ММП₃ (4-я группа). В исследование

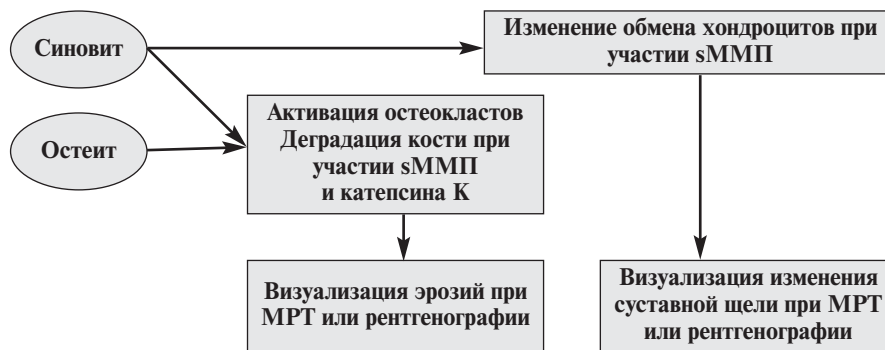


Рис. 3. Патобиологические процессы, ассоциированные с повреждением суставов, и биохимические маркеры повреждения суставов

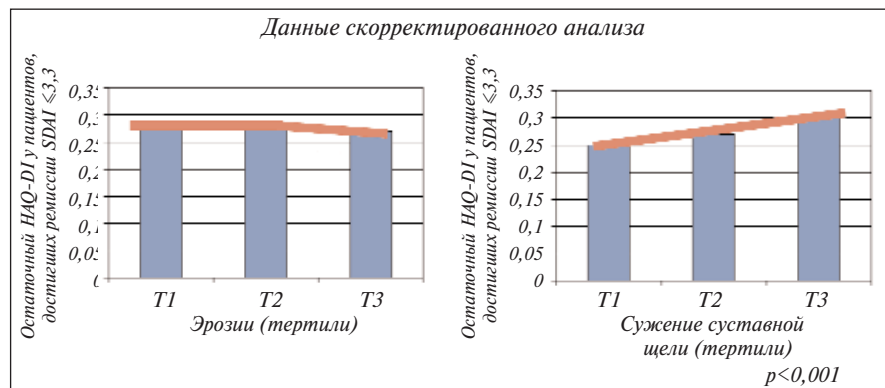


Рис. 4. Функциональная активность с большей мерой зависит от деструкции хряща, чем от деструкции кости

О Б З О Р Ы

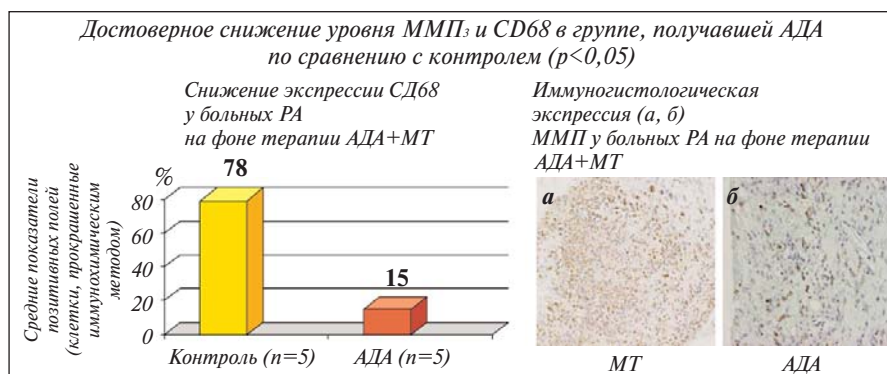


Рис. 5. Снижение экспрессии CD68 и ММП₃ в синовии на фоне терапии АДА

[9]. Больные в группах были сопоставимы по исходным характеристикам (табл. 4).

Терапия во всех группах начиналась с назначения сульфасалазина (СУЛЬФ) в дозе 1 г/сут. У больных 1-й группы терапию изменяли по решению врача; 2-й группы – в зависимости от динамики DAS28 (цель: <2,6 балла); 3-й группы – при снижении концентрации ММП₃ (цель: достижение нормы: <121 нг/мл для мужчин и <59,7 нг/мл для женщин) и 4-й группы – в зависимости от динамики и DAS28, и кон-

Таблица 4. Характеристика больных, закончивших исследование «Т-4» ($M \pm SD$)

Параметр	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
Возраст, годы	62±12	60±11	62±13	56±13
Ж., %	76	77	83	84
Длительность РА, годы	1,5±1,1	1,3±1,1	1,3±1,2	1,3±1,2
СОЭ (Westgren), мм/ч	25±23	31±29	35±32	33±30
СРБ, мг/дл	1,8±1,1	1,4±2,5	1,6±2,6	1,8±3,0
ММП ₃ , нг/мл:				
м.	194±181	214±248	217±325	196±217
ж.	145±177	130±164	132±155	134±226
DAS28	4,4±1,1	4,6±1,3	4,8±1,3	4,6±1,3
SDAI	20,1±12,6	21,6±11,9	23,6±14,0	22,6±12,4
Общий счет Шарпа	18±24	16±24	16±18	21±30
HAQ, баллы	0,3±0,4	0,4±0,6	0,4±0,8	0,3±0,4
Балл HAQ >0,5, %	22	27	26	28

включено 243 пациента с РА в возрасте 18–75 лет, соответствующих критериям РА 1987 г. [11]. Критериями включения были: длительность болезни <3 лет и активность болезни по DAS28 >3,2. Критериями исключения были: предшествующий прием глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, отсутствие заболеваний печени (повышения уровня АЛТ и АСТ >100 IU/л), почек (креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл), гематологических заболеваний (лейкоциты <4000/мл; тромбоциты <150 000/мл) или тяжелых респираторных заболеваний, планирование беременности или беременность, наличие гепатита В или С, ВИЧ-инфекции и психологических проблем, мешающих выполнению протокола исследования. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. Исследование продолжалось 52 нед, первые 8 нед больные посещали врача каждые 2 нед, далее – каждые 4 нед. Во время каждого визита определяли параметры для подсчета DAS28, оценивали интенсивность боли по ВАШ, простой индекс активности (SDAI), индекс HAQ (японская модифицированная версия, баллы от 0 до 3) и концентрацию ММП₃ (ELISA). Рентгенограммы оценивали два специалиста (слепым методом, не зная, в какой группе находятся больные) в начале исследования и через 52 нед по модифицированному методу Шарпа

центрации ММП₃ (двойная цель: DAS28 <2,6 и нормальный уровень ММП₃). При отсутствии достижения цели к лечению добавлялся МТ в начальной дозе 4 мг/нед с ее увеличением при необходимости до 8 мг/нед (низкие дозы используются при лечении пациентов в Японии). Если цель лечения не была достигнута, добавляли ингибитор ФНО, если же комбинированная терапия также не приводила к достижению поставленной цели, ингибитор ФНО меняли на другой ГИБП или увеличивали его дозу/уменьшали интервалы между введением препарата. Допускалось введение ГК (максимально 10 мг триамцинолона ацетонида при 1-м визите). Первичной конечной точкой была пропорция больных, достигших ремиссии по DAS28; вторичными конечными точками – процент больных без рентгенологического прогрессирования (изменение общего счета Шарпа <0,5 балла), процент больных с нормальной функцией (HAQ=0 баллов). Полную ремиссию оценивали при достижении всех конечных точек. Число больных, получавших дополнительную терапию, представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 6, группы достоверно не различались по изменению СОЭ, концентрации ММП₃ по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня СРБ, DAS28 было максимальным у больных 2-й группы и достоверно боль-

О Б З О Р Ы

Таблица 5. Число больных, получавших дополнительную терапию в исследовании «Т-4»

Препарат	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
ГИБП	20 (36)	25 (45)	19 (36)	37 (64)
АДА	5 (9)	0	2 (4)	7 (12)
ЭТЦ	14 (25)	21 (38)	14 (26)	26 (45)
ИНФ	1 (2)	7 (13)	3 (6)	7 (12)
ТЦЗ	0	3 (5)	3 (6)	7 (12)
МТ	36 (65)	40 (72)	36 (68)	46 (79)
Средняя доза МТ*, мг/нед	6,5	6,5	6,0	6,5
ГК	21 (38)	19 (34)	18 (34)	9 (16)
Средняя доза ГК, мг/сут	5,5	7,8	5,5	5,1
Соли золота	3 (5)	4 (7)	5 (8)	0
ЛЕФ	1 (2)	0	2 (4)	0

Примечание. В скобках – процент больных. * – низкие дозы МТ приняты в Японии. ЛЕФ – лефлуномид.

шим по сравнению с пациентами 1-й группы (рутинная терапия; $p<0,05-0,001$). Снижение уровня СРБ, DAS28 в 1-й группе оказалось достоверно меньшим по сравнению с таковым в 3-й и 4-й группах ($p<0,005$). Изменение счета эрозий и счета сужений было максимальным в 4-й группе и достоверно отличалось от аналогичных показателей в 1-й группе. Счет HAQ за период исследования достоверно не изменился ни в одной группе больных. Частота достижения конечных точек исследования представлена на рис. 6. Как видно, при достижении двух целей лечения – и снижения активности РА с достижением ремиссии по DAS28, и нормализации уровня ММП₃ (4-я группа) – достоверно чаще ($p<0,0005$), чем в группе рутинного лечения, достигалась ремиссия, достоверно чаще, чем в 1-й ($p<0,005$) и 3-й ($p<0,005$) группах, отмечалась нормализация функции. Отсутствие прогрессирования достоверно чаще регистрировалось при достижении нормализации концентрации ММП₃ (3-я группа) и при достижении двух целей (4-я группа), различия достоверны при сравнении 1-й и 3-й групп, 1-й и 4-й групп ($p<0,0005$), а также 2-й и 4-й групп ($p<0,05$). Частота

достижения полной ремиссии у больных, у которых достигались обе цели лечения (4-й группа), достоверно отличалась от таковой в других группах. В этом исследовании предлагается использовать дополнительные параметры, кроме показателей активности РА, для строгого контроля за течением болезни. При достижении нормального уровня ММП₃ (3-я группа) зарегистрировано минимальное прогрессирование, а процент больных без прогрессирования в этой группе был достоверно больше (см. рис. 6), чем в 1-й группе (рутинная терапия; $p<0,005$) и во 2-й группе (достижение цели в соответствии с современными рекомендациями – ремиссия; $p<0,05$). Но в 3-й группе отмечен минимальный процент больных, достигших ремиссии, а процент больных с нормальной функцией уступал таковому в группе пациентов, целью лечения у которых считалось снижение DAS28 $<2,6$. При лечении с ориентацией на достижение двух целей отмечены наилучшие исходы болезни.

Анализ связи между числом эрозий, сужением суставной щели и работоспособностью при РА проведен у больных, включенных в исследование PREMIER [61]. Это ис-

Таблица 6. Изменение параметров к 56-й неделе в группах больных, включенных в исследование «Т-4» (M±SD)

Параметр	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
СОЭ, мм/ч	-7±40	-17±39	-17±46	-20±49
СРБ, мг/дл	-0,2±0,9 ^{1,2,3}	-1,1±2,7	-1,3±2,6	-1,5±2,7
ММП ₃ , нг/мл:				
м.	-44±89	-107±218	-59±26	-111±223
ж.	-44±149	-43±126	-66±139	-82±187
DAS28	-1,3±2,7 ¹	2,5±3,1	-1,3±2,4	-2,0±2,2
Оценка деструкции:				
общий счет Шарпа	2,0±2,1 ⁴	1,6±4,3 ³	0,7±2,4	-0,6±5,9
счет эрозий	0,8±1,4 ⁵	0,2±3,1 ⁶	0,0±2,0	-0,8±4,8
счет сужения суставной щели	1,4±2,7 ⁶	1,4±2,8 ⁶	0,7±2,0	0,3±2,1
счет HAQ	0,0±0,7	0,0±1,0	-0,1±0,8	0,0±0,6

Примечание. ¹ – $p<0,05$ по сравнению с пациентами 2-й группы; ² – $p<0,01$ по сравнению с пациентами 3-й группы; ³ – $p<0,005$ по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп; ⁴ – $p<0,001$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп; ⁵ – $p<0,01$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп; ⁶ – $p<0,05$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп.

ОБЗОРЫ

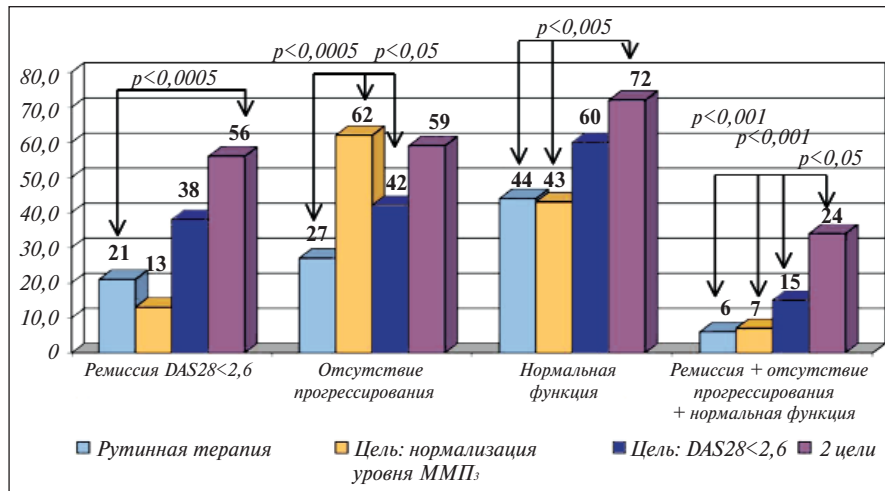


Рис. 6. Число больных (в %) с разными исходами РА при различных целях лечения

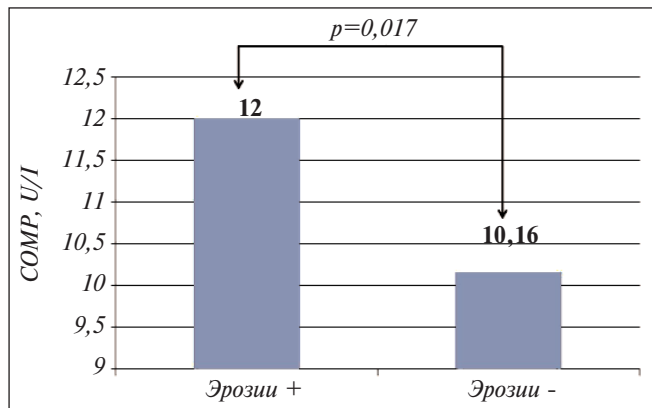


Рис. 7. Средняя концентрация COMP в сыворотке крови у больных РА с выявленными при МРТ эрозиями (n=32) и отсутствием эрозий (n=66)

следование показало, что комбинация АДА + МТ через 52 и 104 нед позволяла добиться большего снижения DAS28 (соответственно -3,6 и -3,8 балла), чем назначение только АДА (-2,8 и -3,1 балла) или только МТ (-2,8 и -3,1 балла). Подавляющее влияние на активность РА при использовании АДА+МТ зарегистрировано через 2 нед лечения и нара-

стало в течение 2 лет исследования. Для анализа связи между изменением активности и степенью прогрессирования повреждения суставов рассчитывали средний DAS28 за 1-й и 2-й год исследования (CrDAS28), рентгенограммы кистей и стоп выполняли исходно и каждые 52 нед, их независимо оценивали слепым методом 2 врача [62]. Связь между тертилями CrDAS28 и изменениями счета эрозий и счета сужений суставной щели была различной при разных режимах лечения. В группах больных, получавших монотерапию АДА или МТ, рентгенологическое прогрессирование (и счет эрозий, и счет сужений) достоверно нарастало ($p \leq 0,02$) с увеличением активности РА, хотя при применении АДА оно было меньше, чем при лечении МТ. В группе больных, получавших комбинацию АДА + МТ, связь между прогрессированием и активностью РА была недостоверной ($p \geq 0,06$), причем связь между изменением суставной щели и активностью РА была меньше, чем связь между активностью и изменением числа эрозий.

У всех больных, включенных в исследование PREMIER, исходно и на 52-й и 104-й неделе, помимо DAS28 и рентгенологических данных, оценивали индекс HAQ-DI. На основании квантильной регрессионной модели была показана позитивная связь физической функции больных с возрастом, женским полом и активностью болезни (DAS28; табл. 7). Длительность РА не ассоциировалась с баллом HAQ-DI ни на одном этапе исследования. Счет сужений суставной щели и счет эрозий по-разному ассоциировались с HAQ-DI. Счет эрозий достоверно не был связан с индексом физической активности ни на одном этапе, а счет сужений суставной щели был позитивно связан с HAQ-DI через 52 и 104 нед исследования (см. табл. 7).

Оценка трудоспособности проведена у 664 больных с ранней стадией РА, включенных в исследование PREMIER. К началу исследований 98% больных были трудоспособны. Чаше трудоспособность была сохранена у молодых мужчин с низким индексом HAQ-DI к началу исследования. Также

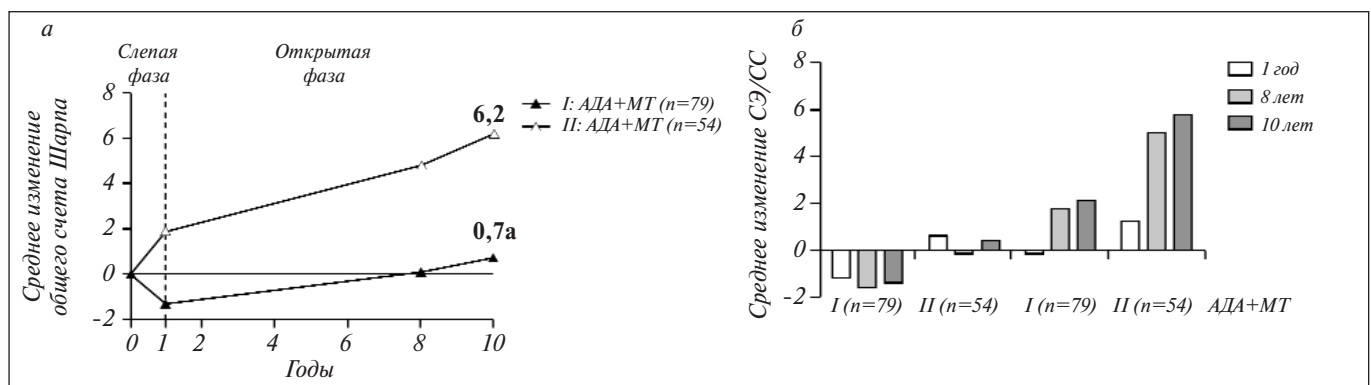


Рис. 8. Исследование DEO19: изменение общего счета Шарпа (а) за 10 лет и изменение счета эрозий и счета сужений через 1, 8 и 10 лет (б).

I – группа больных, получавших комбинацию АДА и МТ с начала исследования;
II – группа больных, получавших в начале исследования плацебо (ПЛ) + МТ. СЭ – счет эрозий, СС – счет сужений

О Б З О Р Ы

трудоспособность ассоциировалась с меньшей длительностью РА к началу исследования, но не в дальнейшие его сроки. Счет эрозий достоверно не был связан с трудоспособностью больных, ни исходно, ни через 52 и 104 нед. Слабая, но достоверная связь была показана между счетом сужений суставной щели и трудоспособностью пациентов исходно (OR=0,97; p=0,02), через 52 нед (OR=0,97; p=0,07) и на 104-й неделе (OR=0,98; p=0,04). Когда была проанализирована связь трудоспособности с величиной счета эрозий и счета сужений только к началу исследования, процент трудоспособных больных в целом уменьшался по мере увеличения и счета эрозий (p=0,02), и счета сужений (<0,001).

Основные проявления эволюции РА – активность воспаления, деструкция хряща и кости и утрата функции – взаимосвязанные процессы. В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов ФНО в комбинации с МТ в подавлении активности воспаления, подавлении или предупреждении прогрессирования деструкции. Исследование PREMIER показало, что АДА в комбинации с МТ предупреждает деграцию хряща и деструкцию кости или уменьшает темп их прогрессирования. Раздельный анализ изменения счета эрозий и счета сужений позволил установить, что оба эти показателя увеличиваются с нарастанием активности РА у пациентов, получающих монотерапию МТ или монотерапию АДА (хотя эффект АДА был несколько более выражен, чем МТ). Интересно, что комбинация АДА + МТ подавляет прогрессирование деструкции независимо от активности воспаления. Также представляется интересным, что нарастание сужения суставной щели в меньшей степени связано с активностью РА, чем прогрессирование по счету эрозий, и что применение АДА в комбинации с МТ в большей степени влияет на динамику счета сужений, чем счета эрозий, даже в ранних стадиях болезни. Связь между утратой функции и повреждением суставов при развернутой стадии РА описана во многих сообщениях. Меньше данных о связи функциональных нарушений и повреждения суставов в ранней стадии болезни. При развернутой стадии РА повреждение суставов четко ассоциируется с HAQ-DI (после коррекции по возрасту, полу, DAS28, СРБ, длительности РА и виду лечения). В данном анализе [61] к началу исследования не установлено связи между HAQ-DI и счетом сужений, она проявилась через 52 и 104 нед. Возможно, выраженность активности РА в начале исследования маскировала эту связь. Во всяком случае показано, что изменение суставной щели (деградация) хряща играет не меньшую роль в функциональных нарушениях при РА, чем деструкция кости.

Связь маркеров обмена хряща с активностью воспаления при РА оценивалась в ряде исследований. Было показано, что концентрация COMP (олигомерического протеина хряща) в сыворотке при раннем РА (n=98, длительность болезни <2 лет) не различалась у пациентов с низкой, умеренной или высокой активностью болезни [63]. Однако отмечалась позитивная корреляция (тест Спирмена) с СРБ (r=0,21; p=0,035) и концентрацией ММП3 (r=0,20; p=0,046). Также корреляция (хотя и недостоверная) выявлена между уровнем COMP

Таблица 7. Квантильный (медиана) регрессионный анализ счета HAQ-DI исходно и через 52 и 104 нед

Показатель	Исходно		52 нед		104 нед	
	коэффициент (95% ДИ)	p	коэффициент (95% ДИ)	p	коэффициент (95% ДИ)	p
Модель, включающая счет эрозий	n=765		n=581		n=511	
Возраст	0,009 (0,006–0,013)	<0,001	0,004 (0,001–0,007)	0,01	0,005 (0,002–0,008)	0,002
Женский пол	0,272 (0,176–0,368)	<0,001	0,084 (0,003–0,166)	0,04	0,063 (-0,017–0,143)	0,12
DAS28 (СРБ)	0,371 (0,317–0,426)	<0,001	0,296 (0,256–0,336)	<0,001	0,302 (0,263–0,341)	<0,001
Счет эрозий	-0,001(-0,005–0,004)	0,79	-0,000 (-0,004–0,004)	0,96	-0,001 (-0,003–0,002)	0,63
Давность РА, годы	-0,031 (0,075–0,013)	0,17	0,003 (-0,045–0,050)	0,92	-0,033 (-0,014–0,079)	0,17
Модель, включающая счет сужений	n=765		n=581		n=511	
Возраст	0,009 (0,005–0,012)	<0,001		0,01	0,004 (0,001–0,007)	0,01
Женский пол	0,252 (0,155–0,351)	<0,001	0,004 (0,001–0,007)	0,006	0,051 (-0,026–0,127)	0,19
DAS28 (СРБ)	0,369 (0,312–0,425)	<0,001	0,284 (0,241–0,326)	<0,001	0,281 (0,240–0,322)	<0,001
Счет сужений	0,003 (-0,003–0,008)	0,33	0,006 (0,001–0,011)	0,03	0,005 (0,000–0,011)	0,046
Давность РА, годы	-0,040 (-0,088–0,009)	0,11	-0,006 (-0,053–0,042)	0,81	0,008 (-0,038–0,055)	0,73

О Б З О Р Ы

в сыворотке и наличием эрозий, выявленных при МРТ ($r=0,19$; $p=0,06$). А у больных с наличием эрозий по данным МРТ концентрация сывороточного СОМР была достоверно выше, чем у больных без эрозий в суставах ($p=0,017$; рис. 7), группы были скорректированы по возрасту. В более раннем исследовании установлено, что в ранней стадии РА имеется достоверная корреляция отека костного мозга (по данным МРТ) с индексом DAS [64], однако в исследовании [63] не выявлено связи между концентрацией СОМР в сыворотке крови и отеком костного мозга, выявляемым при МРТ. Таким образом, СОМР отражает иные процессы при РА, чем повреждение субхондральной кости при активном синовите, уточнение его места в эволюции РА требует дальнейших проспективных исследований.

Ранее было показано, что концентрация СОМР в сыворотке крови повышена не только в поздних стадиях РА, но и в его ранней стадии, а высокий уровень СОМР в сыворотке крови указывает на последующее рентгенологическое прогрессирование повреждения сустава [65]. Концентрация СОМР в сыворотке также может отражать терапевтическую возможность подавлять прогрессирование деструкции: низкая концентрация СОМР к началу лечения является предиктором лучшего рентгенологического исхода, что показано в РКПИ АДА у больных РА [66].

Интересны данные, полученные в продленной открытой фазе исследования DEO19 [67] – годовое РКПИ, в котором больные получали АДА по 20 мг/нед, или АДА 40 мг раз в 2 нед, или ПЛ. Всем больным назначали также МТ. После окончания годового исследования больных переводили на лечение АДА 40 мг раз в 2 нед + МТ. Из 619 рандомизированных в исследование больных 220 закончили 10-летний период лечения комбинацией АДА + МТ. Оценивали активность РА по индексу DAS28–CRP; эффект терапии по критериям ACR20, 50, 70; функцию по индексу HAQ-DI и общий счет Шарпа. Через 10 лет различий в активности болезни и функциональном исходе между группами больных, получавших инициально АДА+МТ или ПЛ+МТ, не отмечено. Но у больных, получавших с начала исследования АДА+МТ, общий счет Шарпа был

достоверно меньше, чем у больных, получавших в первый год исследования ПЛ+МТ (соответственно 0,7 против 6,2; $p=0,002$). На рис. 8, а показано, что эти различия максимальны в первый год исследования. Если дальнейший 9-летний период оценивать отдельно, то оказывается, что различия в общем счете Шарпа уже статистически недостоверны, хотя и меньше в группе больных, начавших лечение с комбинации АДА+МТ (средний счет Шарпа 2,0), чем в группе пациентов с отсроченным назначением АДА (средний счет Шарпа 4,3; $p=0,22$). Независимо от начального режима лечения именно изменение счета сужений было ведущим компонентом рентгенологического прогрессирования (см. рис. 8, б).

С учетом данных всех представленных исследований можно сделать следующие выводы:

- замедление деструкции хряща является одной из важных целей терапии РА;
- функциональная активность пациентов с ранней стадией РА в большой степени зависит от выраженности дегградации хряща, чем от выраженности эрозивного процесса в суставах;
- АДА продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения концентрации биомаркеров деструкции хряща; замедления сужения суставной щели, являющейся рентгенологическим признаком деструкции хряща; поддержания функциональной активности пациентов в течение длительного периода лечения.

Таким образом, хотя появление эрозий считается основным признаком прогрессирования деструкции суставов РА, показано, что в ранних стадиях болезни функциональная активность в большей степени зависит от счета сужения суставной щели (деградация хряща), чем от счета эрозий при оценке деструкции модифицированным методом Шарпа. Возможность подавления дегградации хряща, показанная в РКПИ эффективности АДА, коррелирует с лучшим функциональным исходом у больных РА. Сывороточные маркеры обмена хряща могут быть предикторами дальнейшего рентгенологического прогрессирования и использоваться для оценки эффективности терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2009–17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L).
2. Drossaer-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199909\)42:9<1854::AID-ANR9>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199909)42:9<1854::AID-ANR9>3.0.CO;2-F).
3. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2784–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22052>.
4. Radner H, Smolen J, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:536–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.118430>.
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
6. McGanagle D. The history of erosions in rheumatoid arthritis: are erosions history? *Arthritis Rheum.* 2010;62:312–5.
7. Carson DA, Haneji N. Fitting arthritis with a senescence gene. *Nat Med.* 1999;5:731–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/10447>.
8. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1971;14:706–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780140605>.
9. Van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheum.* 1996;10:435–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579\(96\)80043-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80043-4).
10. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26:743–5.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria an American College of

О Б З О Р Ы

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
13. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:479–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202779>.
14. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:93–100.
15. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74:440–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.001>.
16. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile arthritis. *Am J Pathol*. 1998;152:943–51.
17. Redlich K, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest*. 2002;111:1419–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI0215582>.
18. Karsdal M, Woodworth T, Henriksen K, et al. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis – current and future applications, limitations and opportunities. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:215–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3280>.
19. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 (Suppl 2):ii11–6.
20. Milner JM, Cawston TE. Matrix metalloproteinase knockout studies and the potential use of matrix metalloproteinase inhibitor in the rheumatic diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:363–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1568010054022141>.
21. Jenkins JK, Hardy KJ, McMurray RW. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: a guide to therapy. *Am J Med Sci*. 2002;323:171–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200204000-00002>.
22. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>.
23. Viette D, Setladi H, Wautier MP, et al. Identification of on endothelial cell growth-inhibitory activity produced by human monocytes. *Exp Cell Res*. 1990;188:219–25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827\(90\)90163-5](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(90)90163-5).
24. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1481–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199808\)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199808)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O).
25. Gamero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S54–8.
26. Stenger AA, van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.11.1157>.
27. Schaller S, Hervisen K, Hoegh-Andersen P, et al. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? *Assay Drug Dev Technol*. 2005;3:553–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/adt.2005.3.553>.
28. Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Talahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:180–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2001.0505>.
29. Dam EB, Loog M, Christiansen C, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2774>.
30. Billingham RC, Mwale F, Hollander A, et al. Immunoassays for collagens in chondrocyte and cartilage explant cultures. *Methods Mol Med*. 2004;100:251–74.
31. Nemorovskiy OV, Sunyer T, Aggarwal P, et al. Discovery and development of the N-terminal procollagen type II (NPII) biomarker: a tool for measuring collagen II synthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:1494–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.021>.
32. Billingham RC, Danberg L, Ionescu M, et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritis articular cartilage. *J Clin Invest*. 1997;99:1534–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119316>.
33. Risteli J, Niemi S, Trivedi P, et al. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem*. 1988;34:715–8.
34. Klareskog L, van der Heijde D, de Langer JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patients Outcomes) study investigators: therapeutic effect of the combination etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7).
35. Schurigt U, Stopfel N, Huckel M, et al. Local expression of matrix metalloproteases, cathepsins, and their inhibitors during the development of murine antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R174–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1466>.
36. Gineyts E, Garnero P, Delmas PD. Urinary excretion of glucosyl-galactosyl pyridinoline: a specific biochemical marker of synovium degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:315–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.3.315>.
37. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol*. 1993;32:949–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.11.949>.
38. Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Micros Res Tech*. 2003;61:504–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.10374>.
39. Chopin F, Garnero P, le Henaff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:353–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076604>.
40. Munoz-Torres M, Reyes-Garcia R, Mezquita-Raya P, et al. Serum cathepsin K as marker of bone metabolism in postmenopausal women treated with alendronate. *Maturitas*. 2009;64:188–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.09.011>.
41. Janckila AJ, Neustadt DH, Yam LT. Significant of serum TRAPC in rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1287–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080329>.
42. Syversen SW, Haavardsholm EA, Bayersen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122325>.
43. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharth M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2822–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21366>.
44. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol*. 2009;36:1126–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080926>.

45. Knudsen LS, Klarlund M, Skjadt H, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol*. 2008;35:1277–87.
46. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:733–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138693>.
47. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis/ Anti-Tumor-Necrosis-Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432202>.
48. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
49. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20217>.
50. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
51. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353:259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).
52. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulphasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:913–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.10.913>.
53. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.655>.
54. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep072>.
55. Balsa A, de Muguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:683–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep442>.
56. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis. Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2784–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22052>.
57. Kanbe K, Chiba J, Nakamura A. Decrease of CD 68 and MMP-3 expression in synovium by treatment of adalimumab for rheumatoid arthritis. *Intern J Rheum Dis*. 2011;14:262–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01643.x>.
58. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56:98–107.
59. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62:33–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>.
60. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:534–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200108>.
61. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
62. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1156–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201620>.
63. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligometric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol*. 2009;36:1126–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080926>.
64. Tamai M, Kawakami A, Ueani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:2154–7.
65. Lindvist E, Eberhardt K, Bendzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:196–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.019992>.
66. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, et al. Long-term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:311–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.311>.
67. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1487–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120964>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.