

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

Вивчено вплив лефлуноміду (ЛФ) на клінічний перебіг та динаміку лабораторних маркерів сполучнотканинної деструкції у 60 хворих з псоріатичним артритом (ПсА). Через 12 тижнів лікування кількість хворих, які відповіли за критерієм PsARC, становила 65,0%. Це супроводжувалось вірогідним зниженням рівнів матриксної металопротеїнази-3 і піридиноліну в сироватці крові відповідно на 19,8% і 8,7%. Отримані дані свідчать про клініко-патогенетичну обґрунтованість використання ЛФ у хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів.

Вступ

Псоріатичний артрит (ПсА) – хронічне запальне захворювання сполучної тканини, що характеризується розвитком синовітів, ентезитів, дактилітів і спондиліту та зазвичай маніфестує з псоріатичного ураження шкіри та нігтів. Згідно останніх даних поширеність ПсА становить 0,05 – 0,47%. Захворюваність на ПсА коливається від 3,4 до 8 на 100 000 населення. Наявність ПсА підвищує ризик смерті порівняно з популяційним на 59% у жінок і на 65% у чоловіків. Основна причина інвалідизації хворих з ПсА – деструктивні зміни кісткової тканини. Так, вже через 2 роки від початку артриту 47% хворих мають принаймні одну кісткову ерозію [4], а через 10 років 55% хворих мають деформації більше, ніж 5 суглобів.

CD8⁺-Т-клітини виконують роль основного ефектора патологічного процесу при ПсА, який відбувається шляхом активації антиген-презентуючих клітин під впливом CD4⁺-Т-клітин. Після трансендотеліальної міграції в тканини відбувається безпосередня реалізація імунної відповіді Т-клітинами шляхом синтезу цитокінів. Основними прозапальними цитокінами, які визначають в синовіальній оболонці хворих з ПсА, є фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін(ІЛ)-10, ІЛ-2 та ІЛ-1 β . Під впливом цитокінів відбувається активація попередників остеокластів (OCPs – osteoclast precursors) з трансформацією цих клітин в активні остеокласти. Трансформація відбувається шляхом взаємодії рецепторів – активаторів NF- κ B на поверхні OCPs (RANK – receptor activator of NF- κ B) з NF- κ B лігандами рецепторів активаторів NF- κ B (RANKL – receptor activator of NF- κ B ligand) синовіоцитів та остеобластів. Взаємодію між рецептором та лігандом індукують ФНО- α та макрофагальний колоніестимулюючий фактор (M-CSF – Macrophage

colony-stimulating factor). Остеокласти в місці контакту з кісткою знижують рН до 4,5, що створює умови для руйнування мінерального кісткового матриксу катепсином К, який теж синтезують остеокласти.

Однак руйнування мінеральної частини матриксу можливе лише після знищення органічної основи кістки протеазами. Особливе значення в розвитку деструкції відіграє матриксна металопротеїназа (ММП)-3 [8]. Підвищення рівнів ММП корелює з більш деструктивним перебігом ПсА [1]. Саме сироватковий рівень ММП-3 у хворих з ревматоїдним артритом (РА) та анкілозивним спондилоартритом (АС) вірогідно відрізнявся від її рівня у здорових осіб, корелював з показниками запалення синовіальної оболонки та не корелював з показниками системного запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ)) [7]. ММП-3 розщеплює фібронектин, еластин, колаген 4, 5 і 7 типів, остеонектин та протеоглікани, що є підґрунтям для подальшого руйнування мінеральної частини кістки остеокластами.

Одним з основних маркерів інтенсивності кісткової деструкції є піридинолін, сироватковий рівень якого корелює з найбільш об'єктивними гістоморфометричними показниками кісткової резорбції та кісткоутворення (кількість та площа поверхні остеокластів та остеобластів) та сироватковими рівнями кісткової лужної фосфатази та остеокальцину [6].

Одним з базисних препаратів (БП), що використовують у хворих з ПсА, є лефлуномід (ЛФ). Доведено вплив ЛФ на більшість ланок розвитку запалення і деструкції у ревматологічних хворих. Зокрема, ЛФ:

1. Пригнічує Т-клітинну активацію і проліферацію як селективний інгібітор синтезу піримідину – *in vitro*.
2. Зменшує продукцію прозапальних цитокінів завдяки здатності інгібувати ядерний фактор транскрипції κ B (NF- κ B) – *in vitro*.
3. Уповільнює (на відміну від метотрексату (МТ)) трансендотеліальну міграцію мононуклеарів, що продукують переважну більшість прозапальних цитокінів та є попередниками остеокластів – при РА.

4. Пригнічує трансформацією OCPs в активні остеокласти шляхом впливу на RANKL–RANK взаємодію – патогенетично обґрунтовано.
5. Пригнічує продукцію ММП-3, ІЛ-1 β та ФНП- α – в культурі клітин синовіальної оболонки хворих з РА.

Наведені дані свідчать про достатньо високий рівень обґрунтованості призначення ЛФ хворим із запальними захворюваннями опорно-рухового апарату, але вплив ЛФ на патологічний процес при ПсА є недостатньо вивченим.

Клінічну ефективність ЛФ у хворих на ПсА було доведено лише в одному рандомізованому плацебо-контрольованому багаточетровому дослідженні: за критерієм ACR20, модифікованим для ПсА (PsARC) через 6 місяців на лікування ЛФ відповіли 59% хворих порівняно з 30% в групі плацебо [3]. При цьому профіль безпеки препарату був цілком прийнятним.

Мета дослідження – обґрунтувати доцільність використання ЛФ у хворих на ПсА шляхом вивчення динаміки клінічного статусу, лабораторних показників запалення (ШОЕ, СРБ) та маркерів сполучнотканинної деструкції (ММП-3 та піридинолін) в процесі лікування ЛФ.

Об'єкт і методи дослідження

В дослідження було включено 63 хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів. Діагноз ПсА встановлювали відповідно до критеріїв CASPAR 2006. Хворі отримували ЛФ як монотерапію (31 пацієнт, який не отримував БП не менше 3 міс) або в складі комбінованої базисної терапії (КБТ), де ЛФ додавався до іншого БП (32 пацієнти, які до початку дослідження отримували сульфасалазин (СС) або МТ в стабільній дозі). Перед початком і протягом дослідження СС отримували 13 осіб в дозі 2000 мг/добу, МТ – 19 осіб в дозі від 7,5 мг до 20 мг/тиж, в середньому – 12,7 \pm 3,0 мг/тиж. В групі монотерапії ЛФ інші БП раніше приймали 53,1% хворих. Протягом перших трьох днів хворі отримували ЛФ по 100 мг/добу, надалі – по 20 мг/добу за умови прийнятної переносимості. Тривалість курсу лікування становила 12 тижнів.

Оцінювали тривалість ранкової скутості, рахунок болючих і набряклих суглобів, реєстрували оцінку пацієнтом і лікарем болю і стану здоров'я за 100-мм візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та шкалою Likert, визначали ШОЕ і рівень в сироватці крові СРБ. Ефективність ЛФ стосовно ураження суглобів оцінювали за кількістю хворих, які відповіли на лікування за критерієм PsARC, величинами індексів DAS(ШОЕ) та DAS(СРБ),

змінами якості життя, яку визначали за Стенфордським опитувальником оцінки стану здоров'я HAQ.

Ефективність та переносимість лікування оцінювали на 4-му та 12-му тиж. лікування. Рівні ММП-3 та піридиноліну у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням тест-систем фірми “Biosource” (США) та “Quidel” (США) на початку дослідження та через 12 тиж.

Троє хворих вибули з дослідження на ранніх етапах (до 2 тиж.) через припинення прийому ЛФ, обумовлене побічними ефектами, тому в аналіз динаміки маркерів сполучнотканинної деструкції було включено 60 хворих, які повністю завершили лікування.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених хворих на ПсА було дещо більше жінок, тривалість захворювання становила в середньому 8,5 року, більше половини хворих приймали НПЗП, 16,7% – ГК. Незначне підвищення рівнів лабораторних маркерів запалення (ШОЕ і СРБ) вступало в дисонанс з високою активністю артриту за інтегральними оціночними індексами (DAS (ШОЕ) і DAS(СРБ) більше 4) (див. табл. 1), що є однією з характерних рис ПсА [5].

Через 12 тиж. лікування ЛФ (табл. 1) відбулось вірогідне зниження рівнів ММП-3 та піридиноліну відповідно на 19,6% та 8,61%, що свідчить про здатність препарату гальмувати сполучнотканинну деструкцію, в т.ч. резорбцію кісткової тканини. Здатність ЛФ уповільнювати деструкцію кісткової тканини та знижувати швидкість рентгенологічного прогресування було доведено раніше для хворих з РА [2]. Позитивна динаміка рівня маркерів сполучнотканинної деструкції супроводжувалась вірогідним зниженням сумарних показників активності ураження суглобів (DAS(ШОЕ) і DAS(СРБ)) більше, ніж на 30%. Рахунок набряклих і болючих суглобів знизився на 64,2% та 51,5% відповідно. Функціональна здатність пацієнтів (за HAQ) покращилась на третину. Зниження величин лабораторних показників активності запалення (СРБ – на 13,8%, ШОЕ – на 14,4%) також виявилось досить значним. Через 3 міс. за критерієм PsARC на лікування ЛФ відповіли 65,0% хворих. Добру та задовільну відповідь за DAS(СРБ) мали 61,7% хворих, за DAS(ШОЕ) – 65%.

Серед відповідачів за PsARC динаміка рівнів піридиноліну та ММП-3 була вірогідно кращою: зниження на 10,9% та 28,6% відповідно проти 3,6% і 0% в групі “не-відповідачів”. При

Таблиця 1

Зміни основних клініко-лабораторних показників через 12 тиж. лікування

Показник	До лікування (M±σ)	Після лікування (M±σ)	M±σ різниць абсолютних значень
Болючі суглоби, з 76 (бали)	48,6±30,40	23,17±17,82	-25,1±27,6*
Набряклі суглоби, з 74 (бали)	14,5±11,5	6,2±5,82	-9,30±9,93*
Ранкова скутість, хв. HAQ	136,9±173,9 1,14±0,50	54,6±69,8 0,84±0,54	-90,1±141,8* -0,32±0,40*
ШОЕ, мм/год	21,7±11,8	18,6±9,19	-3,25±8,81*
СРБ, мг/л	9,84±4,32	8,48±4,07	-1,35±3,83*
ММП-3, нг/мл	17,2±8,28	13,8±5,10	-3,36±6,80*
П і р и д и н о л і н , нМоль/л	2,06±0,63	1,88±0,59	-0,18±0,31*
DAS(ШОЕ)	4,28±0,95	2,98±0,86	-1,30±0,93*
DAS(СРБ)	4,15±0,91	2,87±0,83	-1,28±0,90*

Примітка: * – $p < 0,01$ порівняно з вихідними значеннями.

кореляційному аналізі встановлено, що зміни (\square) рівня ММП-3 в загальній когорті хворих з ПсА вірогідно позитивно корелювали з динамікою (\square) показників суглобового статусу – кількістю набряклих суглобів ($r=0,29$, $p < 0,03$) та тривалістю ранкової скутості ($r=0,52$, $p < 0,001$). Це може бути підтвердженням взаємозв'язку між клінічними та антидеструктивними ефектами ЛФ у хворих з ПсА.

Висновки

Зниження активності запально-деструктивного процесу в сполучній тканині та інтенсивності руйнування кісток при ПсА, на що вказує вірогідне зниження рівнів ММП-3 і піридиноліну в сироватці крові, та значна (65%) кількість осіб, які відповіли на лікування за критерієм PsARC, свідчать про достатню клінічну та патогенетичну обґрунтованість застосування ЛФ як БП у хворих на ПсА.

Література

- Fraser A, Fearon U, Billingham RC, et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol.48. – P. 3085–3095.
- Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42. – P. 6–13.
- Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational,

double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50(6). – P. 1939-1950.

- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 42. – P. 1460–1468.
- Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 49-54.
- Ureca P, Ferreira A, Kung V. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *JBMR.* – 1995. – Vol. 10(6). – P. 932-939.
- Vandooren B, Kruihof E, Yu DT, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor β blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2942–2953.
- van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1551-1557.

Резюме

О. Б. Яременко, Д. Л. Федьков, К. М. Яременко
Клинико-патогенетическое обоснование применения лефлуномида у больных псориатическим артритом

Изучено влияние лефлуномида (ЛФ) на клиническое течение и динамику лабораторных маркеров соединительнотканной деструкции у 60 больных с псориатическим артритом (ПсА). Через 12 нед лечения количество больных, ответивших по критерию PsARC, составила 65,0%. Это сопровождалось достоверным снижением уровней матриксной металлопротеиназы-3 и пиридинолина в сыворотке крови соответственно на 19,8% и 8,7%. Полученные данные свидетельствуют о клинико-патогенетической обоснованности использования ЛФ у больных ПсА с поражением периферических суставов.

Summary

O. B. Yaremenko, D. L. Fed'kov, K. M. Yaremenko

Clinico-pathogenetic substantiation of leflunomide in patients with psoriatic arthritis

The effect of leflunomide (LF) on the clinical course and dynamics of laboratory markers of connective tissue destruction in 60 patients with psoriatic arthritis (PsA) were studied. After 12 weeks of treatment the number of the PsARC responders was 65.0%. This was accompanied by a significant decrease in levels of matrix metalloproteinase-3 and pyridinoline in serum respectively by 19.8% and 8.7%. These findings suggest the clinical and pathogenetic validity of LF using in PsA patients with lesions of peripheral joints.