

О.Б. Яременко
Г.М. Микитенко

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
Київ

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ АСОЦІАЦІЇ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова:
ревматоїдний артрит, базисна
терапія, рентгенологічне
прогресування.

У проведеному дослідженні проаналізовано взаємозв'язок між клінічною ефективністю основних небіологічних базисних препаратів (БП) та їх комбінацій і динамікою рентгенологічних змін у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Показано, що прийом лефлуноміду (ЛФ) чи комбінованої базисної терапії (КБТ) протягом 2 років справляє виражений вплив на зниження клінічної активності РА та сповільнення суглобової деструкції порівняно з метотрексатом (МТ) у середніх дозах чи сульфасалазином (СС). У загальній когорті хворих досягнення помірної/доброї відповіді чи ремісії за DAS28 асоціювалося зі значно меншим рентгенологічним прогресуванням порівняно із хворими, які клінічно не відповідали на лікування. Однак частота досягнення рентгенологічної ремісії суттєво не залежала від клінічної відповіді. Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку лише середньої сили між динамікою клінічної активності (Δ DAS28) та рентгенологічним прогресуванням РА при значному розсіюванні показника рентгенологічної прогресії у хворих із різною динамікою DAS28. На відміну від МТ, ЛФ та КБТ, при лікуванні СС відсутній взаємозв'язок між клінічною ефективністю та рентгенологічною динамікою.

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне запальне захворювання суглобів, що вражає близько 1% населення земної кулі. На сьогодні необхідність якомога ранньої діагностики та інтенсивного базисного лікування РА загальноє визнана. Клінічні дослідження неодноразово свідчили про негативні наслідки відстроченої базисної терапії (БТ): за відсутності адекватного лікування руйнування суглобових тканин, втрата функціональної здатності опорно-рухового апарату, погіршення якості життя розвиваються з найбільшою швидкістю протягом перших років захворювання, і в подальшому ці втрати практично не можуть бути компенсовані [8, 20].

Основна мета лікування у пацієнтів із РА — індукція та підтримання ремісії. Поняття клінічної ремісії асоціюється насамперед із відсутністю синовіту (клінічно і за даними візуалізаційних методів) та нормалізацією гострофазових показників, тоді як під рентгенологічною ремісією розуміють зупинку прогресування структурних ушкоджень суглобів. Складність полягає в тому, що, за спостереженнями багатьох дослідників [1, 2, 4, 16, 19], у частини хворих на РА має місце дисоціація між клінічною та рентгенологічною ремісією: позитивна клінічна динаміка не завжди супроводжується сповільненням рентгенологічної деструкції суглобів, а досягнення рентгенологічної ремісії спостерігається у частини пацієнтів з ознаками клінічної активності хвороби. Так, навіть при застосуванні агресивної стратегії лікування РА з використанням комбінації препаратів БТ та глюкокортикоїдів (ГК)

(дослідження COBRA) у 25–50% пацієнтів, у яких вдалося знизити клінічну активність захворювання, відбувається подальше прогресування рентгенологічних змін [18].

Згідно з результатами міжнародних досліджень, клінічна ремісія досягається значно частіше порівняно з рентгенологічною. Наприклад, дані довготривалого (>5 років) спостереження пацієнтів, які брали участь у дослідженні CIMESTRA, засвідчили, що на фоні 5-річної БТ клінічної ремісії (за показником DAS) досягли 78% осіб, а рентгенологічне прогресування було відсутнім лише у 47% хворих [21].

Отже, на фоні БТ при РА досить часто спостерігається невідповідність між клінічними і рентгенологічними результатами. Це продемонстровано насамперед для метотрексату (МТ), комбінованої БТ (КБТ) та біологічних агентів, щодо інших традиційних базисних препаратів ці дані обмежені.

Мета — встановити ступінь рентгенологічного прогресування РА на фоні різних варіантів БТ небіологічними засобами та визначити взаємозв'язок між клінічною ефективністю та динамікою рентгенологічних змін у суглобах.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на результатах обстеження 174 хворих на РА (82,7% з них — жінки), середній вік яких становив $52,0 \pm 0,91$ року, із середньою тривалістю хвороби $51,3 \pm 4,82$ міс, які протягом щонайменше 2 років безперервно отримували один із варіантів БТ. Діагноз РА встановлювали на осно-

ві критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987). Ранній РА (≤ 2 років) спостерігався у 88 (50,6%) осіб, у тому числі дуже ранній (≤ 3 міс) — у 26 (14,9%), пізній РА (> 2 років) — у 86 (49,4%) осіб. У 62,6% хворих виявлено серопозитивний варіант перебігу РА за результатами визначення ревматоїдного фактора (РФ), 75,9% — за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП). У 80 хворих (46,0%) спостерігали позасуглобові прояви РА.

Титр РФ визначали методом латекс-аглютинації («Humatex», Німеччина), титр анти-ЦЦП — методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів фірми «IBL-Hamburg» (Німеччина).

Методом підбору пар сформовано чотири групи пацієнтів залежно від призначеної БТ. Хворі 1-ї групи (93 особи) отримували МТ в дозі 7,5–20 мг/тиж (у середньому — 11,6 \pm 0,29 мг/тиж). 80% цих пацієнтів отримували фолієву кислоту в середній дозі 9,45 \pm 0,98 мг/тиж. З урахуванням даних деяких дослідників [27] про суттєву різницю щодо ефективності МТ залежно від дози, аналіз клінічної та рентгенологічної динаміки проводився окремо в підгрупах хворих, які (після титрування) протягом 2 років отримували МТ у низьких (< 15 мг/тиж) та середніх дозах (≥ 15 мг/тиж) (табл. 1). До 2-ї групи увійшли 25 хворих, яким було призначено лефлуномід (ЛФ) у навантажувальній дозі 100 мг/добу 3 дні поспіль, підтримувальна доза — 10–20 мг/добу (в середньому — 19,2 \pm 0,28 мг/добу). До 3-ї групи — 27 хворих, які приймали сульфасалазин (СС) в дозі 2 г/добу. До 4-ї групи — 29 хворих, які отримували КБТ, а саме: МТ + ЛФ (2 хворих), МТ + СС (n=6), МТ + хлорохін/гідроксихлорохін (Хл/Гхл) (n=11), ЛФ + СС (n=1), ЛФ + Хл/Гхл (n=4), СС + Хл/Гхл (n=5). ГК призначали за стандартними показаннями у початкових дозах від 2,5 до 40 мг/добу з подальшим зниженням дози аж до відміни. На час проведення підсумкового аналізу (через 2 роки) ГК планово продовжували отримувати 50,9% хворих у групі МТ, 51,9% — у групі ЛФ, 44,5% — СС та 34,4% — КБТ (p>0,05).

Загальну характеристику груп хворих, у яких проаналізовано ефективність 2-річного лікування різними варіантами БТ, наведено в табл. 1. Як видно, групи хворих суттєво не відрізнялися за жодним із наведених показників (усі p>0,05).

Ефективність лікування оцінювали через 2 роки за динамікою DAS28 (із включенням у формулу розрахунку величин ШОЕ) та рентгенологічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде [26]; розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників (Δ DAS28, Δ рентгенологічного рахунку). Згідно з критеріями EULAR [6] «доброю» відповіддю на лікування вважали зниження показника DAS28 $> 1,2$, при цьому його поточні значення не повинні перевищувати 3,2. «Невідповідачами» вважали пацієнтів, у яких покращання DAS28 становило $\leq 0,6$ або в межах $> 0,6$ — $\leq 1,2$ за умови поточних його значень $> 5,1$. Усі інші варіанти позитивної динаміки DAS28 розцінювали як «помірну» відповідь. Критерієм досягнення ремісії було зниження DAS28 до величин $\leq 2,4$.

Вірогідність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою критерію Стюдента (t), ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак — за коефіцієнтом вибіркової кореляції Пірсона (r), порівняння частоти змін — за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса, та точним методом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з отриманими результатами ефективність лікування МТ у низьких дозах була вірогідно нижчою порівняно із середніми дозами. Так, досягнення ремісії за DAS28 спостерігалось у 12,4% хворих, які приймали МТ у середніх дозах, та лише у 3,63% — альтернативної групи (p<0,05); динаміка рентгенологічних параметрів (Δ загального рахунку) через 2 роки лікування МТ була вдвічі вираженішою у разі застосування препарату в низьких дозах: 21,2 \pm 2,68 порівняно з 9,51 \pm 1,37 бала (p<0,001). Тому з подальшого аналізу порівняльної ефективності різних варіантів БТ групу хворих, які отримували МТ у низьких дозах, було виключено.

Клінічна активність РА через 2 роки лікування знизилась у всіх групах хворих. При цьому ступінь клінічного покращання був найбільшим на фоні прийому ЛФ та КБТ (вірогідно порівняно зі СС): динаміка DAS28 становила для МТ 2,08 \pm 0,20 бала, для ЛФ — 2,67 \pm 0,24, для КБТ — 2,69 \pm 0,24, для СС — 1,62 \pm 0,16 (p<0,001 порівняно з ЛФ та КБТ). Клінічна ефективність МТ була децю вищою порівняно із СС, але різниця не була статистично значущою.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА, які протягом 2 років отримували один із варіантів БТ (дані на час початку дослідження)

Показник	Група хворих залежно від призначеної БТ				
	МТ <15 мг/тиж (n=41)	МТ ≥ 15 мг/тиж (n=52)	ЛФ (n=25)	СС (n=27)	КБТ (n=29)
Жінки, %	82,9	82,7	88,0	85,2	82,7
Чоловіки, %	17,1	17,3	12,0	14,8	17,3
Вік, років (M \pm m)	55,3 \pm 1,21	50,9 \pm 1,21	49,3 \pm 1,44	50,7 \pm 1,52	50,4 \pm 1,51
Тривалість РА, міс (M \pm m)	47,8 \pm 7,75	49,5 \pm 7,64	53,4 \pm 6,32	52,7 \pm 8,02	50,4 \pm 6,82
Серопозитивні за РФ, %	65,8	57,7	64,0	63,0	69,0
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	75,6	71,1	76,0	74,1	79,3
DAS28 (M \pm m)	6,45 \pm 0,19	6,39 \pm 0,15	6,22 \pm 0,18	6,12 \pm 0,18	6,15 \pm 0,19
БТ призначена вперше, %	58,5	63,5	52,0	51,8	51,7
ГК перорально, %	80,5	80,8	76,0	70,4	75,8
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M \pm m)	14,6 \pm 1,01	14,4 \pm 0,98	14,6 \pm 0,95	14,9 \pm 1,36	15,5 \pm 1,10

Динаміка рентгенологічних змін за шкалою Шарпа – ван дер Хейде через 2 роки БТ

Рентгенологічний параметр	МТ (n=52)		ЛФ (n=25)		СС (n=27)		КБТ (n=29)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Рахунок кількості ерозій	3,93±1,47	6,34±1,501	4,52±1,49	4,64±1,47	4,33±1,41	7,78±1,841	3,66±1,11	5,24±1,691
Δ кількості ерозій	–	2,35±0,48	–	1,12±0,16**	–	3,44±0,85	–	1,58±0,67
Δ кількості ерозій =0 (частка хворих, %)	–	51,9	–	68,0*	–	40,7	–	68,9*
Рахунок ступеня звуження щілин	26,5±2,50	33,7±2,691	31,2±3,59	35,3±3,441	31,6±4,07	39,2±4,581	30,1±3,78	34,3±4,013
Δ ступеня звуження щілин	–	7,15±1,08	–	4,08±0,96	–	7,59±1,72	–	4,24±1,20
Δ ступеня звуження щілин =0 (% хворих)	–	30,8	–	40,0	–	44,4	–	41,4
Загальний рентгенологічний рахунок	30,5±3,50	40,0±3,601	35,7±4,62	39,3±4,541	36,0±4,85	47,0±5,651	33,7±2,18	39,5±4,852
Δ загального рахунку	–	9,51±1,37	–	5,20±1,0**	–	11,0±2,26	–	5,42±1,09**
Δ загального рахунку =0 (% хворих)	–	25,0	–	40,0	–	33,3	–	31,0
Швидкопрогресуючий перебіг (≥4 ерозії/рік), % хворих	–	9,61	–	0**	–	18,5	–	3,44*

*p<0,05, **p<0,01 – порівняно з групою СС; *p<0,01 – порівняно з групою МТ; †p<0,05, ‡p<0,01, §p<0,001 – порівняно з показниками до лікування.

За рентгенологічними змінами (кількість ерозій і ступінь звуження суглобових щілин) до початку дослідження групи не відрізнялися між собою (табл. 2). Збільшення кількості ерозій через 2 роки лікування зареєстровано в групах МТ, СС і КБТ (p<0,05); у групі ЛФ відзначена лише така тенденція (p>0,05). Приріст кількості ерозій у групах МТ та СС був у 2,1 і 3,2 раза більшим порівняно з ЛФ (p<0,05) та дещо більшим — відповідно в 1,5 і 2,3 раза — порівняно з КБТ (p>0,05). Темпи збільшення кількості ерозій у групах ЛФ і КБТ були зіставними. Отже, прийом ЛФ чи КБТ протягом 2 років зумовив більш виражений вплив на сповільнення суглобової деструкції порівняно з МТ чи СС. Ще одним свідченням цього була кількість хворих із відсутністю прогресування ерозивного процесу: на МТ — 51,9% хворих, на ЛФ — 68,0%, на КБТ — 68,9%, на СС — 40,7% (p<0,05 порівняно з ЛФ та КБТ). Розвиток рентгенологічної ремісії (одночасна відсутність збільшення кількості ерозій і ступеня звуження суглобової щілини, тобто Δ загального рахунку =0) дещо частіше спостерігався у групі ЛФ (40,0%) порівняно з групами МТ (25,0%), СС (33,3%) та КБТ (31,0%) (p>0,05). При аналізі річного приросту ерозій швидке прогресування хвороби (приріст ≥4 ерозій/рік) вірогідно частіше реєстрували у групах МТ (9,61%) та СС (18,5%), ніж у групах ЛФ (0%, p<0,05–0,01 порівняно з МТ та СС) та КБТ (3,44%, p<0,05 порівняно з СС).

Отже, найбільш ефективними варіантами БТ стосовно сповільнення рентгенологічного прогресування, насамперед — ерозивного процесу (рис. 1), були ЛФ та КБТ. Найменший вплив на рентгенологічну динаміку справляв СС.

Аналіз рентгенологічного прогресування в загальній когорті хворих на РА (включаючи осіб, які приймали МТ у низьких дозах) залежно від відповіді на лікування за шкалою DAS28 наведено в табл. 3. Як видно, у хворих, які не відповідали на лікування за DAS28, деструкція суглобів за всіма трьома рентгенологічними рахунками відбувалася вірогідно швидше порівняно з пацієнтами, які досягли ремісії чи відповідь яких на БТ була помірною та доброю. У хворих, які досягли клінічної ремісії, при-

ріст рентгенологічного рахунку був найменшим. За умов отримання помірної та доброї відповіді за DAS28 приріст рентгенологічних змін був у середньому в 1,6 раза більшим порівняно зі хворими у стані клінічної ремісії, однак різниця за всіма рахунками була статистично незначущою.

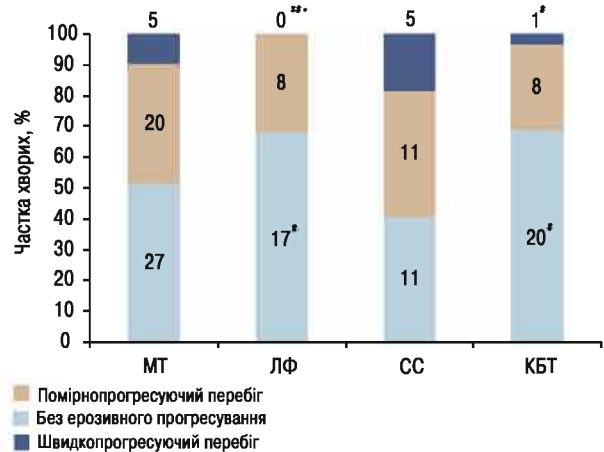


Рис. 1. Рентгенологічна динаміка ерозивного процесу у хворих на РА на фоні різних варіантів БТ. *p<0,05 – порівняно з групою МТ; †p<0,05, **p<0,01 – порівняно з групою СС

Таблиця 3

Динаміка рентгенологічних змін за шкалою Шарпа – ван дер Хейде залежно від клінічної відповіді на БТ через 2 роки лікування

Рентгенологічний параметр	Відповідь на лікування за DAS28		
	Ремісія (n=31)	Помірна та добра відповідь (n=119)	Невідповідачі (n=24)
Δ кількості ерозій	0,87±0,43	1,34±0,30	6,62±1,28**
Δ ступеня звуження щілин	3,39±0,89	5,66±0,84	13,1±2,15**
Δ загального рентгенологічного рахунку	4,26±1,07	7,0±1,0	19,7±3,04**
Δ загального рентгенологічного рахунку =0 (частка хворих, %)	41,9	29,4	25,0

†p<0,001 – порівняно з групою хворих із ремісією РА; *p<0,01, **p<0,001 – порівняно з групою хворих із помірною та доброю клінічною відповіддю на лікування.

Розвиток рентгенологічної ремісії (одночасна відсутність збільшення кількості ерозій і ступе-

ня звуження суглобової щілини) зареєстровано у 41,9% пацієнтів із клінічною ремісією, у 29,4% — з доброю та помірною відповіддю та у 25% хворих, яких було кваліфіковано як «невідповідачів» ($p > 0,05$). Отже, частота досягнення рентгенологічної ремісії вірогідно не залежала від вираженості клінічної відповіді.

Для загальної когорти обстежених пацієнтів із РА, незалежно від тривалості хвороби та призначеної БТ, виявлено негативний, середньої сили кореляційний зв'язок між клінічною (Δ DAS28) та рентгенологічною динамікою (Δ загального рентгенологічного рахунку): $r = -0,35$ (рис. 2). Значне розсіювання показника рентгенологічної прогресії у хворих із різною динамікою DAS28 наглядно демонструє відсутність прямої залежності між структурними змінами та вираженістю клінічної відповіді.

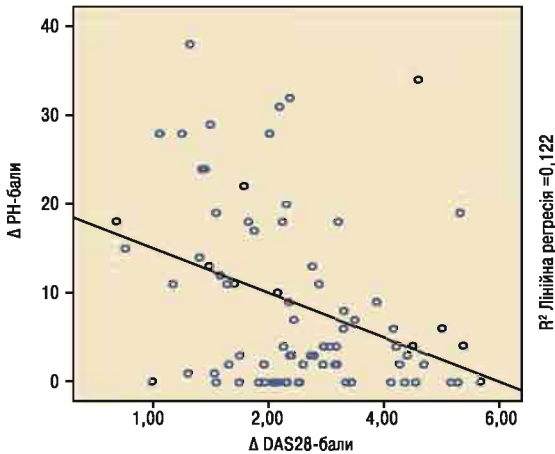


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між клінічною (Δ DAS28) та рентгенологічною (Δ RH) динамікою РА

При вивченні кореляційного зв'язку між клінічною та рентгенологічною динамікою залежно від варіанта застосованої БТ отримано такі результати: при лікуванні МТ $r = -0,33$ ($p < 0,05$), для ЛФ $r = -0,43$ ($p < 0,05$), для СС $r = +0,20$ ($p > 0,05$), для КБТ $r = -0,24$ ($p < 0,05$).

Отже, на відміну від МТ, ЛФ та КБТ, при лікуванні СС відсутній взаємозв'язок між динамікою клініко-лабораторних показників та рентгенологічним прогресуванням захворювання.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними літератури [9] клінічна ефективність МТ та СС зіставна: на фоні 5-річної БТ зниження DAS28 в обох групах хворих було однаковим. Інші автори [7] виявили, що МТ за клінічною ефективністю, оцінюваною за динамікою DAS28, в 1,5 раза переважає СС. За результатами проведеного нами дослідження, позитивні зміни DAS28 при лікуванні МТ кількісно були дещо більшими порівняно із СС, але статистично значущої різниці між групами не було.

За даними контрольованих досліджень [5, 9], прогресування рентгенологічних змін при застосуванні МТ є вірогідно меншим порівняно з СС. Однак автори шотландських рекомендацій щодо лікування хворих на ранній РА вважають СС та МТ рівно-

цінними препаратами вибору [15]. Згідно з отриманими нами результатами, на фоні лікування СС спостерігалася тенденція до більш вираженої рентгенологічної деструкції суглобів порівняно з МТ, однак без статистично значущої різниці. Обидва препарати поступалися ЛФ за здатністю сповільнювати кісткову деструкцію суглобів. Ці результати не суперечать даним міжнародним досліджень US301, MN301/303/305, згідно з якими гальмуючий вплив ЛФ на рентгенологічне прогресування РА був вірогідно вираженішим порівняно з МТ [24]. Хоча, на думку інших дослідників [3], застосування МТ у середніх дозах та ЛФ є однаково ефективним.

При порівняльній оцінці СС та ЛФ нами виявлено вірогідно вищу ефективність ЛФ, що узгоджується з результатами міжнародних досліджень [10, 13, 25]: застосування ЛФ сприяло зменшенню клінічної активності хвороби, покращанню функціонального статусу пацієнтів, сповільненню рентгенологічного прогресування РА у значно більшій частині хворих порівняно з СС.

Отримані нами дані стосовно найнижчого антидеструктивного потенціалу СС (статистично значуще — порівняно з ЛФ та КБТ) добре співвідносяться з рекомендаціями Французького товариства ревматологів [17], згідно з якими препаратами першого ряду для лікування раннього РА вважаються МТ чи ЛФ, а СС призначається більш легкій категорії хворих — лише за відсутності структурних ушкоджень суглобів у разі низької чи помірної активності артриту.

Аналіз ефективності КБТ порівняно з монотерапією у хворих на РА відзначається в кількох роботах зарубіжних і вітчизняних вчених. Так, згідно зі спостереженнями Н.А. Capell та співавторів [5], комбіноване застосування МТ та СС було вірогідно ефективнішим порівняно з монотерапією цими препаратами. Водночас, відповідно до результатів французьких дослідників [14], комбінація цих препаратів не мала переваг перед монотерапією щодо гальмування структурних змін в суглобах. За даними М.А. Станіславчука та співавторів [23], ефективність комбінації МТ та ЛФ вища порівняно з монотерапією МТ, але не ЛФ. За нашими спостереженнями застосування КБТ мало переваги порівняно із СС та МТ як щодо клінічної відповіді, так і щодо рентгенологічного прогресування; ефективність КБТ та монотерапії ЛФ не відрізнялася. Зрозуміло, що суттєвим обмеженням для зіставлення наших результатів з даними інших авторів є застосування в нашому дослідженні різних комбінацій базисних препаратів.

Результати клінічних досліджень свідчать, що позитивна динаміка суглобового статусу та лабораторних даних не завжди супроводжується сповільненням рентгенологічної деструкції суглобів. Наприклад, Е. Keystone [12], аналізуючи ефективність традиційного лікування 102 хворих на РА, спостерігав подальше рентгенологічне ушкодження суглобів у 19% пацієнтів, які перебували в клінічній ремісії. Згідно з проведеним нами аналізом, досягнення хворими доброї/помірної клінічної відпо-

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

віді чи ремісії супроводжується вірогідно меншими порівняно з невідповідачами структурними змінами в суглобах за середніми величинами всіх трьох рентгенологічних рахунків (ерозії, звуження щілин, загальний). Однак при аналізі індивідуальних значень з'ясувалося, що між клінічними та рентгенологічними змінами існує лише середньої сили негативний кореляційний зв'язок ($r=-0,35$) при неспівпадінні динаміки DAS28 та рентгенологічного рахунку в значній кількості хворих. Ще однією ілюстрацією відсутності прямого взаємозв'язку між клінічними та структурними змінами є отримані нами дані про те, що частота досягнення рентгенологічної ремісії вірогідно не залежала від клінічної відповіді за DAS28. Зокрема, рентгенологічна ремісія спостерігалась у кожного 4-го хворого, який не відповів на лікування за DAS28. Подібні результати зустрічаються і в роботах інших авторів. Так, дані 2-річного порівняльного дослідження шведських вчених [11] показали, що ступінь рентгенологічного прогресування РА у хворих, які досягли клінічної ремісії при лікуванні МТ, не відрізнявся від такого у осіб зі збереженням ознак активності хвороби. У недавньому обсерваційному когортному дослідженні [22] також продемонстровано, що перебування у клінічній ремісії не виключає ймовірності подальшого руйнування суглобів. За нашими даними, найтісніший взаємозв'язок між позитивною клінічною динамікою та сповільненням рентгенологічного прогресування спостерігається при лікуванні ЛФ; при застосуванні СС такого зв'язку взагалі не простежується.

ВИСНОВКИ

1. Зниження клінічної активності РА на фоні 2-річного лікування ЛФ та КБТ є вірогідно вираженішим, ніж при застосуванні СС.

2. У хворих на РА прийом ЛФ чи КБТ протягом 2 років справляє вираженіший вплив на сповільнення суглобової деструкції порівняно з МТ (в середніх дозах) чи СС, що проявляється насамперед меншою кількістю та швидкістю утворення кісткових ерозій. Ефективність МТ в низьких дозах (<15 мг/тиж) є вірогідно меншою порівняно з середніми дозами як за рентгенологічними, так і за клінічними даними.

3. У хворих із помірною та доброю відповіддю на лікування і тих, що досягли ремісії РА за шкалою DAS28, рентгенологічне прогресування в середньому є значно меншим (відповідно в 2,8 та 4,6 раза) порівняно із хворими, які клінічно не відповіли на БТ, однак частота досягнення рентгенологічної ремісії суттєво не залежить від клінічної відповіді.

4. Існує зворотний кореляційний зв'язок лише середньої сили між динамікою клінічної активності (Δ DAS28) та рентгенологічним прогресуванням РА при значній дисперсії показників рентгенологічної динаміки у хворих із різними варіантами клінічної відповіді. На фоні прийому СС, на відміну від МТ, ЛФ та КБТ, зміни клінічної активності захворювання взагалі не корелюють із показниками деструкції суглобів.

1. **Каратеев Д.Е.** (2009) Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты, Науч.-практ. ревматол., 5: 4–13.

2. **Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z. et al.** (2010) An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 58: 2958–2967.

3. **Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewé R. et al.** (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1004–1009.

4. **Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al.** (2002) Cobra combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.*, 46: 347–356.

5. **Capell H.A., Madhok R., Porter D.R. et al.** (2007) Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOF study. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 235–241.

6. **van Gestel A.M., Prevo M.L.L., van't Hof M.A. et al.** (1996) Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum.*, 39: 34–40.

7. **Lie E., Uhlig T., van der Heijde D. et al.** (2012) Effectiveness of sulfasalazine and methotrexate in 1102 DMARD-naïve patients with early RA. *Rheumatology (Oxford)*, 51(4): 670–678.

8. **Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P. et al.** (2010) Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1298–1304.

9. **Hider S.L., Silman A., Bunn D.** (2006) Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1449–1455.

10. **Kalden J.R., Scott D.L., Smolen J.S. et al.** (2001) Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – long term treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J. Rheumatol.*, 28: 1983–1991.

11. **Rezae H., Saevarsdottir S., Forslind K. et al.** (2012) In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 186–191.

12. **Keystone E.** (2009) Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 21: 231–237.

13. **Larsen A., Kvien T.K., Schattenkirchner M.** (2001) Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand. J. Rheumatol.*, 30: 135–142.

14. **Maillefert J.F., Combe B., Goupille P. et al.** (2003) Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 764–766.

15. **Capell H., Morrison E., Brandon W. et al.** (2000) Management of Early Rheumatoid Arthritis. SIGN Publication, 48: 1–7.

16. **Boers M., van Tuyll L., van den Broek M. et al.** (2013) Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also 'disconnect' disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 406–409.

17. **Le Loët X., Berthelot J.M., Cantagrel A. et al.** (2006) Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 45–50.

18. **Hetland M.L., Ejbjerg B., Hørslev-Petersen K. and the CIMESTRA study group** (2009) MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheuma-

toid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 384–390.

19. **Cohen G., Gossec L., Dougados M. et al.** (2007) Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 358–363.

20. **van Aken J., Lard L.R., le Cessie S. et al.** (2004) Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(3): 274–279.

21. **Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. and the CIMESTRA study group** (2010) Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1789–1795.

22. **Lillegraven S., Prince F.H.M., Shadick N.A. et al.** (2012) Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 681–686.

23. **Stanislavchuk M.A., Shevchuk S.V., Ursol N.B.** (2003) The efficacy and safety of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 42(1): 97.

24. **Strand V., Cohen S., Schiff M. et al.** (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared placebo or methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 159: 2542–2550.

25. **Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R., et al.** (2001) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 913–923.

26. **van der Heijde D.** (2000) How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.*, 27: 261–263.

27. **Visser K., van der Heijde D** (2009) Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1094–1099.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О.Б. Яременко, А.Н. Микитенко

Резюме. В проведенном исследовании проанализирована взаимосвязь между клинической эффективностью основных небиологических базисных препаратов (БП) и их комбинаций и динамикой рентгенологических изменений у больных ревматоидным артритом (РА). Показано, что прием лефлуномида (ЛФ) или комбинированной базисной терапии (КБТ) в течение 2 лет оказывает более выраженное влияние на снижение клинической активности РА и замедление суставной деструкции по сравнению с метотрексатом (МТ) в средних дозах или сульфасалазином (СС). В общей когорте больных достижение умеренного/хорошего ответа или ремиссии по DAS28 ассоциировалось со значительно меньшим рентгенологическим прогрессированием по сравнению с больными, клинически не ответившими на лечение. Однако частота достижения рентгенологической ремиссии су-

щественно не зависела от клинического ответа. Установлено наличие обратной корреляционной связи лишь средней силы между динамикой клинической активности (Δ DAS28) и рентгенологическим прогрессированием РА при значительном рассеивании показателя рентгенологической прогрессии у больных с различной динамикой DAS28. В отличие от МТ, ЛФ и КБТ, при лечении СС отсутствует взаимосвязь между клинической эффективностью и рентгенологической динамикой.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисная терапия, рентгенологическое прогрессирование.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL ASSOCIATIONS IN DIFFERENT VARIANTS OF DISEASE MODIFYING THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O.B. Yaeremenko, G.M. Mykytenko

Summary. In this clinical study the relationship between the clinical efficacy of the main non-biological disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or their combinations (CBT) and dynamics of radiological changes in patients with rheumatoid arthritis (RA) were analyzed. It is shown that 2 years treatment with leflunomide (LF) or CBT exerts more pronounced effect on decrease of clinical activity and slowing-down of joint destruction compared to methotrexate (MTX) in average doses or sulfasalazine (SS). In general cohort of patients the achievement of moderate/good response to treatment or remission by DAS28 was associated with significantly less radiographic progression compared with non-responders. However, the frequency of radiological remission did not dependent on clinical response. There is an inverse moderate correlation between the dynamics of the clinical activity (Δ DAS28) and the radiographic progression of RA with significant scattering of radiological progression in patients with different DAS28 dynamics. Unlike MTX, LF and CBT in the treatment of SS there is no relationship between clinical efficacy and radiological improvement.

Key words: rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, radiographic progression.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, кафедра внутрішніх
хвороб стоматологічного факультету