

О.Б. Яременко
Г.М. Микитенко

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

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

АНТИДЕСТРУКТИВНА ДІЯ БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ ІЗ ДУЖЕ РАННІМ, РАННІМ ТА ПІЗНІМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

У дослідженні вивчено ступінь прогресування рентгенологічних змін у суглобах при дуже ранньому, ранньому та пізньому ревматоїдному артриті (РА) на тлі застосування метотрексату (МТ), лефлуноміду (ЛФ), сульфасалазину (СС) та комбінованої базисної терапії (БТ). Встановлено, що при застосуванні БТ у хворих із дуже раннім РА швидкість прогресування ерозивного процесу є вірогідно меншою порівняно з пізнім РА. Антидеструктивна дія всіх варіантів БТ при дуже ранньому та ранньому РА однакова, а при пізньому РА ефективність ЛФ та комбінованої БТ вірогідно вища порівняно із МТ та СС. Найважливішими детермінантами рентгенологічного прогресування дуже раннього РА є рівень антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) та загальний рентгенологічний рахунок, раннього РА — наявність анти-ЦЦП та загальний рентгенологічний рахунок, пізнього РА — рахунок ерозій, рівень анти-ЦЦП, підвищений рівень С-реактивного білка і величина швидкості осідання еритроцитів.

Ревматоїдний артрит (РА) — системне захворювання сполучної тканини, що характеризується хронічним імунозапальним ураженням переважно дрібних суглобів кистей та стоп [12]. Його невід'ємною складовою є ерозивно-деструктивний процес — прогресуюче руйнування суглобового хряща та кісткових суглобових поверхонь. Лише своєчасне застосування адекватної базисної терапії (БТ) спроможне зупинити прогресування хвороби та руйнування суглобів. Патофізіологічно обґрунтовано і в клінічних умовах доведено, що ефективність БТ тим вища, чим раніше вона проведена [3, 11]. Оптимальним терапевтичним вікном для початку БТ вважають перші 3 міс від початку суглобового синдрому [21, 24]. Однак у реальній клінічній практиці раннє призначення БТ лімітовано часом звернення пацієнта до ревматолога. Так, за даними недавніх досліджень, проведених у 10 європейських країнах, частка пацієнтів, оглянутих ревматологами протягом перших 3 міс від появи симптомів РА, коливається в межах 8–42%, а середня тривалість затримки своєчасного огляду пацієнта спеціалістом становить 6 міс [8]. Згідно з результатами спостережень інших авторів [7], час від початку захворювання до встановлення діагнозу коливається від 12 до 54 тиж (у середньому — 23 тиж). Тому кількість клінічних досліджень щодо вивчення ефективності БТ при дуже ранньому РА (до 3 міс) незначна і лише Французьким товариством ревматологів [4] і Американським коледжем ревматологів [2] розроблено рекомендації з лікування РА тривалістю до 6 міс.

Крім часу призначення БТ, ключове значення має вибір оптимального щодо клінічної та антидеструктивної дії базисного препарату (БП) для кон-

кретного пацієнта з певною тривалістю захворювання. Дані літератури щодо ефективності різних БП стосовно призупинення суглобової деструкції при ранньому та пізньому РА досить неоднорідні. Так, на думку V. Strand та співавторів [25], застосування лефлуноміду (ЛФ) однаково ефективно у осіб із різною тривалістю захворювання, тоді як вплив метотрексату (МТ) на прогресування РА вірогідно менший за умови відстроченого застосування препарату (через ≥ 2 років від початку захворювання). Розробники Шотландських національних рекомендацій [14] вважають МТ і сульфасалазин (СС) однаково ефективними у пацієнтів із тривалістю захворювання < 2 років і називають їх препаратами вибору для раннього РА. Автори рекомендацій EULAR (2007) для лікування хворих із раннім РА [10] за наявності факторів ризику персистуючого перебігу захворювання пропонують застосовувати МТ, для якого співвідношення ефективність/безпека є найоптимальнішим серед небіологічних БП, або ЛФ — за неефективності чи непереносимості МТ; призначати СС рекомендують особам із низькою активністю захворювання та відсутністю факторів несприятливого прогнозу. Водночас згідно з результатами недавнього систематичного огляду літератури [6] МТ, СС та ЛФ є однаково ефективними при ранньому та пізньому РА.

На сьогодні робляться спроби вибору стратегії лікування на підставі оцінки прогностичних факторів перебігу РА. Найчастіше до факторів несприятливого прогнозу відносять виражені функціональні порушення, позасуглобові прояви (у тому числі ревматоїдні вузлики, васкуліт, синдром Фелті), позитивність за ревматоїдним фактором (РФ) або антитілами

до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП), наявність кісткових ерозій на рентгенограмі [2, 26]. Згідно з результатами міжнародного дослідження ASPIRE [17], до прогностичних факторів швидкого рентгенологічного прогресування належать молодий вік на початку хвороби, набряклість ≥ 3 суглобів, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ) у дебюті захворювання, наявність кісткових ерозій на рентгенограмі. Показано, що у пацієнтів із високим та дуже високим ризиком швидкого прогресування хвороби комбінована терапія інфліксимабом із МТ має суттєві переваги порівняно з монотерапією МТ. За даними дослідження CIMESTRA [18], визначальними факторами рентгенологічного прогресування у хворих із раннім РА є вихідні значення МРТ-рахунку набряку кісткового мозку, загального рентгенологічного рахунку за шкалою Шарпа — ван дер Хейде та наявність анти-ЦЦП. Згідно з рекомендаціями EULAR (2010) [11], незалежними чинниками несприятливого прогнозу РА є наявність РФ та/чи анти-ЦЦП, особливо їх високі титри, висока активність РА, оцінена за комбінованими індексами, кількістю набряклих суглобів, рівнем СРБ чи ШОЕ, рання поява ерозій. У пацієнтів із прогностичними ознаками агресивного перебігу РА пропонують розпочинати терапію з комбінації біологічного препарату (інгібітора фактора некрозу пухлини (ФНП)- α) та МТ. Ще одну спробу об'єктивізації процесу визначення категорії хворих із раннім РА, яким доцільно відразу розпочинати комбіновану терапію інгібітором ФНП- α з МТ, зроблено за результатами аналізу даних пацієнтів, які брали участь у дослідженні BeSt [1]. Розподільчою ознакою автори вибрали дефініцію «швидке рентгенологічне прогресування», критерієм якого вважали наростання протягом 1 року рентгенологічних змін в одному суглобі щонайменше на 5 балів за шкалою Шарпа — ван дер Хейде (практично повне руйнування суглоба). Найважливішими предикторами швидкого рентгенологічного прогресування виявилися позитивність за РФ і анти-ЦЦП (кожен окремо — нижчий ризик, у комбінації — вищий), кількість кісткових ерозій та рівень СРБ. Відповідно із застосуванням цих детермінант було побудовано три матричні моделі (типу SCORE) для кількісної оцінки ризику швидкого рентгенологічного прогресування у хворих із раннім РА (до 2 років) при застосуванні монотерапії небіологічним БП, комбінованої БТ (МТ + СС + 60 мг преднізолону) та початкової комбінації інфліксимабу з МТ (модель MATRIX). Порівняння потенційних ризиків швидкого рентгенологічного прогресування при застосуванні цих трьох варіантів БТ дозволяє вибрати оптимальну лікувальну стратегію.

Як видно з наведеного, дані щодо порівняльної характеристики антидеструктивної дії найпоширеніших небіологічних БП при різній тривалості РА досить суперечливі, спроби розробки моделей прогнозування швидкості рентгенологічної прогресії поодинокі й стосуються переважно відбору категорії хворих із раннім (2–3 роки) РА для призначення імунобіологічної терапії.

Мета дослідження — встановити ступінь рентгенологічного прогресування РА на фоні різних варіантів БТ з урахуванням тривалості захворювання; вивчити взаємозв'язок між клінічною ефективністю та динамікою рентгенологічних змін на фоні БТ при дуже ранньому, ранньому та пізньому РА; визначити незалежні предиктори та можливість прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування при різній тривалості РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 174 пацієнти із РА віком $52,0 \pm 0,91$ року, з яких 30 (17,3%) чоловіків, 144 (82,7%) — жінок. Тривалість захворювання становила в середньому $51,3 \pm 4,82$ міс, термін спостереження — не менше 2 років. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987). Серед обстежених хворих ранній РА (до 2 років) відзначали у 88 (50,6%) осіб, у тому числі дуже ранній (до 3 міс) — у 26 (14,9%), пізній РА (>2 років) — у 86 (49,4%) осіб. Більшість хворих були серопозитивними за РФ (62,6%) або за анти-ЦЦП (75,9%). Титр РФ визначали методом латекс-аглоутинції («Humatex», Німеччина), титр анти-ЦЦП — методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів фірми «IBL-Hamburg» (Німеччина).

З урахуванням призначеної БТ методом підбору пар було сформовано чотири групи пацієнтів: 1-ша група — 93 особи, які отримували МТ у дозі 7,5–20 мг/тиж (у середньому — $11,6 \pm 0,29$ мг/тиж). Враховуючи дані літератури стосовно дозозалежної ефективності МТ [27], аналіз рентгенологічної динаміки при порівнянні ефективності різних варіантів БТ проводили окремо у підгрупах хворих, які (після титрування) протягом 2 років отримували МТ у низьких (<15 мг/тиж) та середніх дозах (≥ 15 мг/тиж). 2-га група — 25 хворих, яким було призначено 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). 3-тя група — 27 хворих, які приймали СС у дозі 2 г/добу. 4-та група — 29 хворих, які отримували комбінації БП, а саме: МТ + ЛФ (2 хворих), МТ + СС (6), МТ + хлорохін/гідроксихлорохін (ХЛХ/ГХЛХ) (11), ЛФ + СС (1), ЛФ + ХЛХ/ГХЛХ (4), СС + ХЛХ/ГХЛХ (5). Більшість хворих приймали глюкокортикоїди (ГК) 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; 51,9; 44,5 та 34,4% хворих у групах МТ, ЛФ, СС та комбінованої БТ відповідно ($p > 0,05$).

Загальну характеристику включених у дослідження хворих на РА наведено в табл. 1. Як видно з цих даних, групи хворих із різною тривалістю РА були зіставними за всіма аналізованими показниками, за винятком кількості хворих, яким БТ було призначено вперше. Підгрупи хворих із різною тривалістю РА, яким було призначено МТ у низьких та середніх дозах, ЛФ, СС чи комбіновану БТ, також не відрізнялися між собою за клініко-демографічними показниками, включаючи вихідні значення DAS28.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих із дуже раннім, раннім та пізнім РА

Показник	Групи хворих залежно від тривалості РА		
	Дуже ранній (n=26)	Ранній (n=88)	Пізній (n=86)
Жінки, %	80,7	85,2	90,7
Чоловіки, %	19,3	14,8	9,3
Вік, років (M±m)	54,6±2,78	51,1±1,28	50,5±1,40
Тривалість РА, міс (M±m)	2,0±0,16	10,3±0,89*	68,9±7,24**
Серопозитивні за РФ, %	61,5	64,7	58,1
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	73,1	76,1	73,2
DAS28 (M±m)	5,92±0,25	6,13±0,12	6,09±0,14
БТ призначена вперше, %	100	86,4	38,4***
МТ <15 мг/тиж, п	6	20	21
МТ >15 мг/тиж, п	9	29	23
ЛФ, п	4	10	15
СС, п	3	9	18
Комбінована БТ, п	4	20	9
ГК перорально, %	73,1	67	53,5
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	15,8±1,96	16,0±0,91	13,6±0,84

*p<0,01; **p<0,001 порівняно з дуже раннім РА; *p<0,01, **p<0,001 порівняно з раннім РА.

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; розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників (Δ DAS28, Δ рентгенологічного рахунку). Для визначення предикторів рентгенологічного прогресування РА в аналіз було включено демографічні (стать, вік пацієнтів) та клініко-лабораторні фактори (наявність системних проявів, тривалість, активність, серологічний варіант хвороби, наявність і титр РФ й анти-ЦЦП, підвищений рівень СРБ та ШОЕ), дані рентгенографії кистей і стоп (рентгенологічні рахунки за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде).

Вірогідність розбіжностей між середніми величинами та середніми значеннями різниць (Δ DAS28, Δ рентгенологічного рахунку) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента (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, предиктори прогресування РА — за результатами багатофакторного лінійного регресійного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати аналізу рентгенологічної динаміки у хворих із дуже раннім, раннім і пізнім РА наведено в табл. 2. Як видно з таблиці, прогресування ерозивного процесу на фоні 2-річної БТ спостерігалося в усіх групах хворих (статистично значуще — при ранньому РА), однак приріст кількості ерозій був більшим при пізньому РА — в 3,6 раза порівняно з дуже раннім (p<0,05) і в 1,5 раза порівняно з раннім РА (p>0,05). При цьому швидке прогресування ерозивного процесу (≥ 4 ерозії на рік) відзначали у 45,3% хворих із пізнім РА, що вірогідно частіше, ніж при РА тривалістю до 3 міс (в 2,9 раза) і до 2 років (у 3,3 раза). Підвищення ступеня звуження суглобових щілин через 2 роки лікування було статистично значущим у хворих із раннім та пізнім РА, і спостерігалася тенденція до більшого приросту рахунку звуження щілин при пізньому РА. Аналогічні дані отримано стосовно загального рентгенологічного рахунку. Частка пацієнтів, які досягли рентгенологічної ремісії захворювання (одночасна відсутність збільшення кількості ерозій і ступеня звуження суглобових щілин), була дещо меншою у хворих із тривалістю РА >2 років, хоча ця тенденція була невірогідною.

Отже, гальмівний вплив традиційних БП на рентгенологічне прогресування РА при тривалості захворювання ≥ 2 років менший порівняно з більш ранніми стадіями, переважно за рахунок меншого сповільнення швидкості ерозивного процесу. Найменше прогресування рентгенологічних змін (статистично незначуще за середніми величинами всіх трьох рахунків) на фоні БТ спостерігалося у хворих із тривалістю РА до 3 міс.

При аналізі рентгенологічної динаміки залежно від варіанта БТ встановлено, що при дуже ранньому та ранньому РА прогресування структурних змін у хворих, які отримували МТ в дозі ≥ 15 мг/тиж, ЛФ, СС та комбіновану БТ, було зіставним (табл. 3). Ефективність лікування МТ у низьких дозах у групі пацієнтів із раннім РА була вірогідно нижчою порівняно з ЛФ та комбінованою БТ (у 2,3 та 2,4 раза відповідно). При пізньому РА рентгенологічне прогресування було вірогідно меншим при застосу-

Таблиця 2

Динаміка рентгенологічних змін за шкалою Шарпа — ван дер Хейде через 2 роки БТ залежно від тривалості захворювання (M±m)

Рентгенологічні параметри	Дуже ранній РА (n=26)		Ранній РА (n=88)		Пізній РА (n=86)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Рахунок кількості ерозій	0,69±0,48	1,56±1,07	1,21±0,30	3,34±0,57 ²	9,48±1,57	12,6±1,67
Δ кількості ерозій	—	0,87±0,88	—	2,13±0,39	—	3,09±0,55*
Δ кількості ерозій = 0 (% хворих)	—	65,4	—	61,4	—	53,5
Рахунок ступеня звуження щілин	18,6±2,54	24,5±3,23	20,9±1,13	26,9±1,44 ²	41,8±2,53	50,7±2,90 ¹
Δ ступеня звуження	—	5,90±1,72	—	6,03±0,76	—	8,81±1,26
Δ ступеня звуження = 0 (% хворих)	—	34,6	—	35,2	—	30,2
Загальний рентгенологічний рахунок	19,3±2,55	26,1±3,69	22,1±1,19	30,2±1,72 ²	51,4±3,39	63,3±3,86 ¹
Δ загального рахунку	—	6,80±2,28	—	8,17±0,97	—	11,9±1,61
Δ загального рахунку = 0 (% хворих)	—	30,7	—	29,5	—	24,4
Швидкопрогресуючий перебіг (≥ 4 ерозії/рік), % хворих	—	15,4	—	13,6	—	45,3**

¹p<0,05; ²p<0,01 порівняно з показниками до лікування; *p<0,05 порівняно з дуже раннім РА; *p<0,01 порівняно з раннім РА.

ванні ЛФ та комбінованої БТ порівняно з МТ у середніх дозах та СС. Як і у хворих із тривалістю РА до 2 років, найбільші темпи розвитку деструктивних змін у суглобах спостерігалися у групі пацієнтів, які отримували МТ у низьких дозах (у 2,0–3,7 раза порівняно з іншими групами). Ці дані, по-перше, підтверджують дозозалежність ефективності МТ; по-друге, хворих, які отримували МТ у низьких дозах, можна розглядати як своєрідну контрольну групу, результати лікування якої дають підстави стверджувати, що всі інші 4 варіанти БТ дійсно сповільнювали швидкість рентгенологічного прогресування РА. При порівнянні ефективності різних БП у пацієнтів із різною тривалістю захворювання виявлялася спільна закономірність: при всіх варіантах БТ прогресування рентгенологічних змін було найменшим при дуже ранньому РА і наростало при збільшенні тривалості захворювання. Однак статистично значущі відмінності отримано лише для МТ: при застосуванні препарату в дозі ≥ 15 мг/тиж приріст загального рентгенологічного рахунку у хворих із пізнім РА був у 2,5 раза більшим, ніж у хворих із тривалістю артриту до 3 міс, для дози < 15 мг/тиж — також у 2,4 раза більшим (обидва $p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка рентгенологічних змін через 2 роки лікування (Δ загального рахунку за шкалою Шарпа — ван дер Хейде, М±m) у хворих з різною тривалістю РА залежно від варіанту БТ

Тривалість РА	Варіант БТ				
	МТ < 15 мг/тиж (n=41)	МТ > 15 мг/тиж (n=52)	ЛФ (n=25)	СС (n=27)	Комбінована (n=29)
Дуже ранній	9,33±2,61	4,67±2,20	4,0±2,32	6,0±3,14	3,86±2,88
Ранній	13,2±2,29	8,32±1,57	5,8±1,60 ¹	8,5±1,72	5,4±1,79 ¹
Пізній	22,8±4,27 ²	11,5±1,01 ^{2*}	6,23±1,26 ^{2*}	11,3±1,11 ¹	7,11±1,68 ^{2*}

¹ $p < 0,05$; ² $p < 0,01$ порівняно з МТ у дозі < 15 мг/тиж; * $p < 0,05$ порівняно з МТ у дозі ≥ 15 мг/тиж та СС; ^{2*} $p < 0,05$ порівняно з дуже раннім РА.

Отже, у хворих із дуже раннім та раннім РА МТ (у середніх дозах), ЛФ, СС та комбінована БТ за здатністю сповільнювати рентгенологічне прогресування суттєво не відрізняються. Водночас при пізньому РА антидеструктивна дія ЛФ та комбінованої БТ є вірогідно вираженішою порівняно з МТ і СС, що пов'язано зі значним зниженням ефективності МТ і меншою мірою — СС у осіб із тривалістю захворювання > 2 років. МТ у дозі < 15 мг/тиж за здатністю впливати на рентгенологічне прогресування поступається перед усіма іншими дослідженими варіантами БТ при будь-якій тривалості захворювання, особливо — при пізньому РА. Іншими словами, якщо ефективність ЛФ та комбінованої БТ майже не залежить від тривалості РА, то для МТ (і в низьких, і в середніх дозах) час призначення має важливе значення.

Відомо, що у хворих на РА рентгенологічна динаміка на фоні БТ не завжди корелює із клінічним результатом [15, 18, 19]. Взаємозв'язок між клінічними і рентгенологічними змінами частіше ви-

вчають у рамках одного клінічного дослідження у хворих із певною, визначеною дизайном дослідження, тривалістю РА і не порівнюють силу цього взаємозв'язку при різній тривалості захворювання. Нами проаналізовано клінічну ефективність БТ у пацієнтів із дуже раннім, раннім та пізнім РА і її кореляцію з рентгенологічною динамікою.

Клінічна активність РА, оцінена за DAS28, через 2 роки лікування знизилася в усіх групах хворих. При цьому ступінь клінічного покращання був найвищим при тривалості захворювання до 2 років: Δ DAS28 становила для дуже раннього РА $2,99 \pm 0,37$ бала, для раннього — $2,71 \pm 0,20$, для пізнього — $2,10 \pm 0,20$ ($p < 0,05$ порівняно з дуже раннім та раннім РА). Тобто за середніми величинами показників спостерігалася така ж закономірність, як і стосовно рентгенологічного прогресування, і простежувався певний паралелізм у кількісних відмінностях між ранніми і пізніми стадіями РА. Однак при кореляційному аналізі в загальній когорті хворих (при різній тривалості хвороби та різних варіантах БТ) виявлено зв'язок лише середньої сили між клінічною (Δ DAS28) та рентгенологічною (Δ загального рентгенологічного рахунку) динамікою: $r = -0,35$ ($p < 0,05$). Ступінь кореляції для хворих із дуже раннім ($r = -0,48$; $p < 0,05$) та раннім РА ($r = -0,49$; $p < 0,05$) був дещо вищим порівняно з пізнім РА ($r = -0,26$; $p < 0,05$; відмінність величин r між групами статистично незначима). Отже, у обстеженої загальної когорті хворих на РА не виявлено сильного прямого взаємозв'язку між клінічним покращанням та сповільненням структурних змін у суглобах, досягнутим через 2 роки БТ, хоча при дуже ранньому та ранньому РА спостерігається тенденція до більш тісної кореляції клінічної та рентгенологічної динаміки.

Наступний етап дослідження полягав у проведенні множинного лінійного регресійного аналізу з метою визначення факторів, які зумовлюють незалежний вплив на рентгенологічну динаміку РА, та кількісної оцінки їх значущості.

Згідно з отриманими даними, до факторів, що найсуттєвіше впливають на рентгенологічне прогресування РА у загальній когорті хворих, належали рівень анти-ЦЦП (значущість фактора (B) = 3,15; $p < 0,001$), рахунок ерозій на вихідному етапі (B = 2,1; $p < 0,001$), підвищений рівень СРБ (B = 8,29; $p < 0,001$). Виявлено вірогідну асоціацію з прогресуванням рентгенологічних змін та інших чинників — наявності системних проявів, активності РА і титру РФ, проте вони мали менш вагоме значення (величини коефіцієнта $B \leq 0,2$). Основними предикторами рентгенологічного прогресування дуже раннього РА були рівень анти-ЦЦП (B = 4,94; $p < 0,001$) та загальний рентгенологічний рахунок на вихідному етапі (B = 1,07; $p < 0,001$). При ранньому РА значущими детермінантами виявилися наявність анти-ЦЦП (B = 9,82; $p < 0,05$) та загальний рентгенологічний рахунок на вихідному етапі (B = 0,87; $p < 0,05$). На відміну від раннього, при пізньому РА, поряд із вихідним рахунком ерозій, суттєве значення мав рівень анти-ЦЦП (B = 3,81; $p < 0,01$), і не лише його наявність, а та-

кож підвищений рівень СРБ ($B=22,2$; $p<0,001$) та величина ШОЕ на вихідному етапі ($B=0,25$; $p<0,05$).

З урахуванням визначених незалежних детермінант рентгенологічного прогресування РА та факторів їх значущості отримано формули для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку через 2 роки спостереження:

- для загальної когорти пацієнтів із РА незалежно від тривалості хвороби:

$$ЗРР_{2р} = 14,1 + 2,1(EP_{вих.}) + 3,15(АЦЦП_{центл.}) + 8,29(СРБ_{вих.});$$

- для дуже раннього РА:
 $ЗРР_{2р} = 2,24 + 1,07(ЗРР_{вих.}) + 4,94(АЦЦП_{центл.});$
- для раннього РА:
 $ЗРР_{2р} = 3,17 + 0,87(ЗРР_{вих.}) + 9,82(АЦЦП_{наєв.});$
- для пізнього РА:

$$ЗРР_{2р} = -3,44 + 1,93(EP_{вих.}) + 3,81(АЦЦП_{центл.}) + 22,2(СРБ_{вих.}) + 0,25(ШОЕ),$$

де $ЗРР_{2р}$ — загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа — ван дер Хейде через 2 роки БТ, $EP_{вих.}$ — рахунок за ерозивною шкалою Шарпа — ван дер Хейде на вихідному етапі, $АЦЦП_{центл.}$ — центильний рівень анти-ЦЦП (показники у межах центильної зони до 25-ї центилі приймаються за «1», від 26-ї до 50-ї центилі — «2», від 51-ї до 75-ї центилі — «3», від 76-ї центилі до 100-ї — «4», нижче верхньої межі норми — «0»), $СРБ_{вих.}$ — підвищений рівень СРБ на вихідному етапі, $ЗРР_{вих.}$ — загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа — ван дер Хейде на вихідному етапі, $АЦЦП_{наєв.}$ — наявність (підвищені титри) анти-ЦЦП приймається за «1», відсутність — за «0», $ШОЕ$ — рівень ШОЕ на вихідному етапі.

Запропоновані формули для оцінки очікуваної швидкості рентгенологічного прогресування можуть бути використані для вибору БП з більшою чи меншою здатністю гальмувати прогресування деструктивних змін у суглобах. Як впливає з результатів нашого дослідження, найбільш актуально це для хворих із тривалістю РА >2 років.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими нами результатами, найменша швидкість рентгенологічного прогресування спостерігається у хворих із дуже раннім РА, вона вірогідно менша за динамікою рахунку кількості ерозій та частку хворих із швидкопрогресуючим ерозивним процесом порівняно з пізнім РА. Виявляється також тенденція до частішого досягнення рентгенологічної ремісії при дуже ранньому РА.

Наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників: гальмівний вплив основних небіологічних БП на рентгенологічне прогресування РА значно вираженіший на ранніх стадіях хвороби (до 2 років від появи симптомів) порівняно з пізніми [20, 21]. Більшість авторів стверджують, що найоптимальнішими є результати лікування при застосуванні БТ у межах «терапевтичного вікна» — протягом перших 3–4 міс від початку захворювання [3, 20, 21]. Так, за спостереженнями V.P. Nell та співавторів [3], швидкість ерозивного прогресування у осіб із тривалістю хвороби >12 міс була в 4 рази більшою по-

рівняно з пацієнтами з дуже раннім РА (тривалістю захворювання до 3 міс). Згідно з даними іншого дослідника [9], у разі раннього (протягом перших місяців) застосування БТ приріст загального рентгенологічного рахунку за шкалою Шарпа — ван дер Хейде через 2 роки лікування становив 3,5 бала, тоді як у групі з відстроченою БТ (через ≥ 2 років від появи симптомів) — 10 балів ($p<0,05$).

У обстеженого нами контингенту хворих ефективність традиційних БП при дуже ранньому та ранньому РА була однаковою, на відміну від пізнього РА, при якому антидеструктивна дія ЛФ та комбінованої БТ була вірогідно вираженішою порівняно з МТ і СС. Про зниження ефективності МТ у осіб із тривалістю захворювання >2 роки свідчать і результати міжнародних досліджень US301, MN301/303/305, відповідно до яких термін призначення БП є вагомим для МТ, тоді як ЛФ однаково ефективний при будь-якій тривалості захворювання [25]. На думку інших дослідників [6], суттєвих відмінностей між МТ, СС та ЛФ щодо здатності сповільнювати рентгенологічне прогресування у хворих із раннім та пізнім РА немає. Слід зазначити, що в цьому систематичному огляді літератури аналізувалась ефективність МТ у відносно низьких дозах (7,5–14,2 мг/тиж) і без порівняння з дуже раннім РА, тобто ці дані принципово не суперечать отриманим у нашому дослідженні результатам.

Згідно з результатами проведеного нами аналізу, прогресування рентгенологічних змін при застосуванні МТ у низьких дозах (<15 мг/тиж) значно більш виражене порівняно із середніми дозами препарату, насамперед при пізньому РА. Про суттєву різницю в ефективності МТ залежно від дози свідчать і дані огляду літератури, проведеного K. Visser та співавторами [27]: деструктивні зміни в суглобах відбувалися вірогідно швидше при застосуванні МТ в дозі 7,5–15 мг/тиж порівняно з 15–30 мг/тиж.

За спостереженнями багатьох дослідників, позитивна динаміка клініко-лабораторних даних не завжди супроводжується сповільненням рентгенологічної деструкції суглобів [5, 13, 19]. Так, результати дослідження COBRA свідчать, що навіть при застосуванні агресивної стратегії лікування РА із використанням комбінації БП та ГК у 25–50% хворих з позитивною клінічною відповіддю на лікування відбувалося подальше прогресування рентгенологічних змін [16]. У загальної когорти обстежених нами пацієнтів між клінічними та рентгенологічними змінами існував лише середньої сили кореляційний зв'язок ($r=-0,35$). При дуже ранньому та ранньому РА спостерігалася тенденція до більш тісної кореляції клінічної та рентгенологічної динаміки ($r=-0,48$ та $r=-0,49$ відповідно) порівняно з пізнім РА ($r=-0,26$). Подібні результати відзначають і в роботах інших авторів: дисоціацію між клінічними і рентгенологічними наслідками лікування виявляли в контрольованих клінічних дослідженнях як при ранньому [15], так і пізньому РА [22].

Стратегія БТ кожного конкретного пацієнта має будуватися на основі системи прогнозу подальшого перебігу захворювання та ефективності лікування.

Тому пошук інформативних і зручних прогностичних маркерів перебігу РА і відповіді пацієнтів на БТ має важливе значення на етапі підбору БП. У загальної когорти учасників дослідження до чинників, що впливали на рентгенологічне прогресування захворювання протягом 2 років, належали рівень анти-ЦЦП, рахунок ерозій на вихідному етапі та підвищений рівень СРБ. Подібні результати отримано і в міжнародному дослідженні CIMESTRA [18], хоча для оцінки прогнозу захворювання автори рекомендують враховувати не лише наявність анти-ЦЦП та рентгенологічні зміни у суглобах за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде на вихідному етапі, але й наявність МРТ-ознак набряку кісткового мозку, що не може бути використано в широкій медичній практиці. Наші результати частково узгоджуються з даними ретроспективного аналізу дослідження BeSt [1], де визначальними предикторами прогресування РА також виявилися рівень СРБ, рентгенологічний рахунок ерозій, наявність РФ і анти-ЦЦП.

Інформація про суттєве прогностичне значення анти-ЦЦП наявна і в роботі норвежських вчених [23], однак, окрім зазначеного імунологічного маркера, автори виявили вагомий вплив на деструкцію суглобів РФ-позитивності, високого рівня ШОЕ та жіночої статі пацієнтів. У нашому дослідженні прогностична значущість статі виявилася невірогідною, що узгоджується з даними дослідження CIMESTRA. У проведеному нами дослідженні рівень ШОЕ мав значення лише для хворих із пізнім РА. За результатами математичного аналізу РФ-статус пацієнтів з'являвся серед числа незалежних значущих детермінант рентгенологічного прогресування РА лише при проведенні субаналізу з виключенням із розрахунків більш потужного прогностичного фактора — анти-ЦЦП.

ВИСНОВКИ

1. Ступінь прогресування рентгенологічних змін у суглобах на фоні застосування небіологічних БП при дуже ранньому РА (до 3 міс) є вірогідно меншим порівняно з пізнім РА (>2 років) за рахунок більш активного гальмування ерозивного процесу (менший приріст кількості ерозій та менша частка хворих зі швидкопрогресуючим ерозивним процесом).

2. При дуже ранньому та ранньому РА антидеструктивна дія МТ (в дозах ≥ 15 мг/тиж), ЛФ, СС та комбінованої БТ не відрізняється, тоді як при пізньому РА ефективність ЛФ та комбінованої БТ є вірогідно вищою порівняно з МТ та СС. Відмінності між різними варіантами БТ при пізньому РА з'являються внаслідок того, що вираженість антидеструктивної дії МТ (меншою мірою — СС) у осіб із тривалістю захворювання >2 років зменшується, а ЛФ і комбінованої БТ — суттєво не змінюється. МТ у дозі < 15 мг/тиж за здатністю впливати на рентгенологічне прогресування значно поступається іншим дослідженим варіантам БТ при будь-якій тривалості захворювання, особливо — при пізньому РА.

3. Виявляється кореляційний зв'язок лише середньої сили між динамікою клінічної активності

(Δ DAS28) та рентгенологічним прогресуванням РА через 2 роки БТ, хоча при дуже ранньому та ранньому РА спостерігається тенденція до більш тісної кореляції клінічних та рентгенологічних змін.

4. Найважливішими детермінантами рентгенологічного прогресування РА в загальній когорті хворих є рівень анти-ЦЦП, рахунок ерозій та підвищений рівень СРБ на вихідному етапі. Для дуже раннього РА такими чинниками є рівень анти-ЦЦП та загальний рентгенологічний рахунок, для раннього РА — наявність анти-ЦЦП та загальний рентгенологічний рахунок на вихідному етапі, для пізнього РА — вихідний рахунок ерозій, рівень анти-ЦЦП, підвищений рівень СРБ та величина ШОЕ. Формули для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку через 2 роки спостереження можуть бути корисними для визначення категорії хворих із потенційно найбільшою швидкістю рентгенологічного прогресування РА з метою призначення БП, здатність сповільнювати деструкцію суглобів яких є найвищою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Visser K., Goekoop-Ruiterman Y.P., Vries-Bouwstra J.K. et al. (2010) A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: posthoc analyses from the BeSt study. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1333–1337.
2. Kenneth G.S., Gim G.T., Nivedita M.P. et al. (2008) American College of Rheumatology Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 59: 762–784.
3. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 906–914.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kumar K., Daley E., Carruthers D.M. et al. (2007) Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*, 46: 1438–1440.
8. Raza K., Stack R., Kumar K. et al. (2011) Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 1822–1825.
9. Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al. (2001) Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am. J. Med.*, 111: 446–451.
10. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. (2007) EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT) *Ann. Rheum. Dis.*, 34–45.
11. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with

synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 964–975.

12. **Knevel R., Gröndal G., Huizinga T.W.J. et al.** (2012) Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 707–709.

13. **Karateev D.E.** (2009) Low activity and remission in rheumatoid arthritis: clinical, immunological and morphological aspects. *Scientific and practical rheumatology*. 5: 4–13.

14. **Madhok R., Argyle J., Brandon M. et al.** (2011) Management of Early Rheumatoid Arthritis. SIGN Publication., 123: 1–27 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>).

15. **Boers M., van Tuyl 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.

16. **Hetland M. L., Ejlberg B., Hørslev-Petersen K.; and the CIMESTRA study group** (2009) MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 384–390.

17. **Smolen J.S., van der Heijde D.M, St. Clair E.W. et al.** (2006) Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. *Arthritis Rheum.*, 54: 702–710.

18. **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.

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: 274–279.

21. **Raza K.** (2010) The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis – the window narrows. *Rheumatology (Oxford)*, 49: 406–410.

22. **Strand V., Sharp J.T.** (2003) Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? [review] *Arthritis Rheum.*, 48: 21–34.

23. **Syversen S.W., Gaarder P.I., Goll G.L.** (2008) High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 212–217.

24. **Raza K., Saber T.P., Kvien T.K. et al.** (2012) Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1921–1923.

25. **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.

26. **Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al.** (2012) Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 625–639.

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

**АНТИДЕСТРУКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
БАЗИСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ
С ОЧЕНЬ РАННИМ, РАННИМ И ПОЗДНИМ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

О.Б. Яременко, А.Н. Микитенко

Резюме. В исследовании изучена степень прогрессирования рентгенологических изменений

в суставах при очень раннем, раннем и позднем ревматоидном артрите (РА) на фоне применения метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛФ), сульфасалазина (СС) и комбинированной базисной терапии (БТ). Установлено, что при применении БТ у больных с очень ранним РА скорость прогрессирования эрозивного процесса является достоверно меньшей по сравнению с поздним РА. Антидеструктивное действие всех вариантов БТ при очень раннем и раннем РА одинаково, а при позднем РА эффективность ЛФ и комбинированной БТ достоверно выше по сравнению с МТ и СС. Важнейшими детерминантами рентгенологического прогрессирования очень раннего РА являются уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) и общий рентгенологический счет, раннего РА – наличие анти-ЦЦП и общий рентгенологический счет, позднего РА – счет эрозий, уровень анти-ЦЦП, повышенный уровень С-реактивного белка и величина скорости оседания эритроцитов.

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

**ANTIDESTRUCTIVE INFLUENCE
OF DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC
DRUGS IN PATIENTS WITH VERY EARLY,
EARLY AND LATE RHEUMATOID ARTHRITIS**

O.B. Yaremenko, G.M. Mykytenko

Summary. In this clinical study the degree of radiological progression in patients with very early, early and advanced rheumatoid arthritis (RA) receiving methotrexate (MTX), leflunomide (LF), sulfasalazine (SS) or combination of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was determined. It was found that in patients with very early RA using DMARD treatment the rate of erosive progression is significantly less compared to advanced RA. The effectiveness of all variants of DMARD therapy in very early and early RA is equally, while in advanced RA LF and CBT are significantly superior to MTX and SS. The most important determinants of radiological progression of very early RA are level of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and total radiographic score, early RA – the presence of anti-CCP and total radiographic score, advanced RA – erosion score, level of anti-CCP, elevated levels of CRP and ESR value.

Key words: rheumatoid arthritis, disease duration, disease modifying antirheumatic drugs, radiological 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