

О.Б. Яременко  
Г.М. Микитенко

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

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, серонегативний варіант, базисна терапія, відповідь на лікування.

## СЕРОНЕГАТИВНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ВІДПОВІДЬ НА БАЗИСНУ ТЕРАПІЮ ПОРІВНЯНО З РІЗНИМИ СЕРОПОЗИТИВНИМИ ВАРІАНТАМИ ХВОРОБИ

*У дослідженні вивчено ефективність небіологічної базисної терапії (БТ) у хворих із серонегативним варіантом ревматоїдного артриту (РА) порівняно із серопозитивними (за ревматоїдним фактором (РФ) чи/та антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП)) варіантами хвороби. Встановлено, що клінічна відповідь на БТ у серонегативних хворих більше ніж у 2 рази краща порівняно із серопозитивними пацієнтами, рентгенологічне прогресування відбувається значно повільніше, комплексний клініко-рентгенологічний контроль та клініко-рентгенологічна ремісія досягаються значно частіше у серонегативних хворих порівняно із пацієнтами, позитивними одночасно за обома серологічними маркерами або лише за аЦЦП. Клінічні та рентгенологічні результати лікування РФ-позитивних хворих за відсутності аЦЦП зіставні з відповіддю на БТ серонегативних хворих і вірогідно кращі порівняно з такими в аЦЦП-позитивних хворих (незалежно від супутньої наявності чи відсутності РФ), що наближає цю підгрупу до серонегативного варіанта РА.*

Ревматоїдний фактор (РФ) та антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) — головні лабораторні маркери ревматоїдного артриту (РА), включені до класифікаційних критеріїв РА Європейської антиревматичної ліги та Американської колегії ревматологів [5, 6]. Однак близько 30% пацієнтів із РА є серонегативними [16]. Під поняттям «серонегативність» розуміють відсутність у крові хворих РФ і аЦЦП, серопозитивними вважають хворих із наявністю РФ та/чи аЦЦП [5], тобто обидва ці маркери розглядають як рівноцінні ознаки імунологічної серопозитивності.

Як показано в наших попередніх роботах [1, 2] та в дослідженнях інших авторів [4, 7, 13], групи пацієнтів із різними серологічними варіантами РА відрізняються як за клініко-лабораторними характеристиками, так і за прогнозом захворювання. Зокрема, вважається, що для серонегативних за РФ/аЦЦП хворих характерні нижча активність хвороби, краща клінічна відповідь на базисну терапію (БТ), менші деструктивні зміни в суглобах порівняно із серопозитивними пацієнтами [10, 14, 19]. Переважно такі висновки базуються на результатах розподілу хворих за РФ-позитивністю/негативністю. Водночас результати деяких міжнародних досліджень [16, 18] не підтверджують цю тезу, оскільки свідчать про вірогідно кращу відповідь аЦЦП-позитивних пацієнтів на лікування метотрексатом (МТ) порівняно з плацебо, на відміну від серонегативних хворих, ефективність лікування яких МТ була зіставною з плацебо.

У кількох клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо взаємозв'язку між наявністю аЦЦП

і клініко-рентгенологічною відповіддю на лікування РА. Так, результати дослідження BeSt показали, що ступінь зниження активності захворювання у аЦЦП-позитивних та аЦЦП-негативних хворих був зіставним, тоді як рентгенологічне прогресування було вираженішим у аЦЦП-позитивних пацієнтів [17]. В іншому клінічному дослідженні, проведеному італійськими вченими [9], порівнювали частоту досягнення клінічного контролю захворювання та ремісії у хворих, негативних і позитивних за обома маркерами — РФ та аЦЦП. Результати також виявилися зіставними. Деякі інші дані отримано в дослідженні IMPROVED: аЦЦП-негативні хворі досягали ремісії під впливом лікування значно рідше, ніж аЦЦП-позитивні [20].

Німецькі дослідники, вивчаючи вплив наявності аЦЦП та РФ на кількість та розміри суглобових ерозій, дійшли висновку, що лише одночасна наявність обох лабораторних маркерів РА асоціюється зі збільшенням як кількості, так і розмірів ерозій, тоді як у аЦЦП-негативних пацієнтів за наявності РФ деструктивні суглобові зміни є зіставними із такими у осіб із негативним за обома серологічними маркерами варіантом РА, що наближає цих хворих до серонегативних пацієнтів [10].

Отже, суперечливі дані літератури щодо особливостей перебігу та прогнозу серонегативного РА і спонукали до проведення нами власного дослідження з метою вивчення цього питання.

Мета дослідження: оцінити ефективність (за клініко-лабораторними та рентгенологічними даними) найпоширеніших небіологічних базисних препара-

тів у хворих із серонегативним варіантом РА порівняно із серопозитивними (за РФ чи/та аЦЦП) варіантами хвороби.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Робота базується на результатах обстеження 104 хворих на РА (84,6% жінки, 15,4% — чоловіки) віком від 24 до 81 року (в середньому — 52,9±0,96 років), з тривалістю хвороби від 0,5 до 360 міс (в середньому — 22,7±4,13 міс). Діагноз встановлювали на підставі критеріїв Американської колегії ревматологів (1987) [18]. Серед обстежених було 30 хворих із серонегативним РА (83,3% жінки, 16,7% — чоловіки) віком у середньому 55,6±1,36 року, із середньою тривалістю хвороби 25,7±11,7 міс. Серонегативним варіантом РА вважали такий, при якому в сироватці крові не визначали в діагностичних титрах ні РФ, ні аЦЦП. Групою порівняння були 74 серопозитивних за РФ чи/а аЦЦП хворих (85,1% жінки, 14,9% — чоловіки) віком у середньому 51,8±1,20 року, із тривалістю хвороби 21,5±3,35 міс. Залежно від наявності одного чи обох серологічних маркерів РА у групі серопозитивних хворих було виділено три підгрупи: з наявністю РФ і аЦЦП (n=49), з наявністю аЦЦП і відсутністю РФ (n=15), з наявністю РФ і відсутністю аЦЦП (n=10). Титр РФ визначали методом латекс-аглоутинзації («Humatex», Німеччина), аЦЦП — методом імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми «IBL-Hamburg» (Німеччина).

Хворі протягом 2 років приймали один із чотирьох варіантів БТ: МТ в дозі 7,5–20 мг/тиж (в середньому — 11,6±0,29 мг/тиж), лефлуномід (ЛФ) у навантажувальній дозі 100 мг/добу 3 дні поспіль, підтримувальна доза — 10–20 мг/добу (в середньому — 19,2±0,28 мг/добу), сульфасалазин (СС) в дозі 2 г/добу чи комбіновану БТ (комбінації МТ, ЛФ, СС та амінохінолінових препаратів). До призначення цих базисних препаратів 92 (88,5%) хворих не отримували БТ, у решти пацієнтів її (переважно МТ) відмінено у зв'язку із розвитком побічних дій за 2–3 міс до включення в дослідження. Глюкокортикоїди (ГК) призначали за стандартними показаннями у початкових дозах від 2,5 до 40 мг/добу (в перерахунок на преднізолон перорально) з подальшим зниженням дози аж до відміни.

Ефективність лікування оцінювали через 2 роки за динамікою DAS28 (із включенням у формулу для розрахунку величин С-реактивного білка) та загального рентгенографічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде (SHS); розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників ( $\Delta$ DAS28,  $\Delta$ SHS).

У роботі використано такі показники ефективності лікування: частота досягнення клінічної ремісії (DAS28 <2,6 бала), контролю клінічної активності (DAS28 <3,2 бала), рентгенологічної ремісії ( $\Delta$ SHS  $\leq$ 0,5 балів), клініко-рентгенологічної ремісії (KPP) (DAS28 <2,6 бала,  $\Delta$ SHS  $\leq$ 0,5 бала), клініко-рентгенологічного контролю (KPK) захворювання (DAS28 <3,2 бала,  $\Delta$ SHS  $\leq$ 0,5 бала).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента

та (t), критерію  $\chi^2$ , у тому числі з поправкою Єйтса, і точного методу Фішера.

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Характеристику хворих перед включенням у дослідження наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-демографічні, лабораторні та рентгенологічні дані хворих із серонегативним та серопозитивним варіантами РА до призначення БТ

Показник	Групи хворих залежно від варіанта РА	
	серонегативний (n=30)	серопозитивний (n=74)
Жінки, %	83,3	85,1
Чоловіки, %	16,7	14,9
Вік, років (M±m)	55,6±1,36*	51,8±1,20
Тривалість РА, міс (M±m)	25,7±11,7	21,5±3,35
Серопозитивні за РФ, %	0	79,7
Серопозитивні за аЦЦП, %	0	86,5
Наявність системних проявів, %	26,6	36,5
DAS28 (M±m)	5,44±0,21	5,99±0,13
SHS, балів	17,5±1,63	22,8±2,64
БТ призначено вперше, %	93,3	86,5
Базисні препарати, %:		
- МТ	53,3	52,7
- ЛФ	13,3	16,2
- СС	6,7	8,1
- КБТ	26,7	23,0
ГК перорально, %	70,0	79,7
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	13,1±1,32	13,6±0,86

\*p<0,05 порівняно із серопозитивними хворими.

Як видно (див. табл. 1), пацієнти із серонегативним варіантом РА були в середньому на 4 роки старшими порівняно із такими із серопозитивним РА (p<0,05). За всіма іншими клініко-лабораторними та рентгенологічними показниками, включаючи частоту призначення різних варіантів БТ, суттєвих відмінностей між групами не виявлено. Відзначено тенденцію до дещо вищої клінічної активності (за DAS28) та більшої вираженості деструктивних змін у суглобах (за SHS) у серопозитивних хворих. Асоціацію між наявністю аЦЦП і тенденцією до вищої клінічної та лабораторної активності РА, більшою швидкістю прогресування рентгенологічних змін відзначено і в інших роботах [1, 8, 12, 15]. А. Kleuser та співавтори [13] вказують на можливість розвитку кістково-деструктивних змін за наявності аЦЦП навіть ще до розгортання клінічної симптоматики.

Через 2 роки лікування клінічна відповідь на БТ (за  $\Delta$ DAS28) у серонегативних хворих була майже у 2 рази кращою порівняно із серопозитивним РА загалом, а також у підгрупах хворих із наявністю аЦЦП (РФ(+), аЦЦП(+)) та РФ(-), аЦЦП(+)) (табл. 2). Динаміка DAS28 у РФ-позитивних пацієнтів із відсутністю аЦЦП була зіставною із серонегативними хворими і вірогідно кращою порівняно з аЦЦП-позитивними хворими.

За іншими критеріями клінічної відповіді найкращі результати лікування також зареєстровано у серонегативних хворих: контроль клінічної активності досягнуто у 73,3% осіб, клінічну ремісію відзначали у 56,6% осіб, що вірогідно частіше порівняно із серопозитив-

Зміни активності (за  $\Delta$ DAS28) і рентгенологічне прогресування РА (за  $\Delta$ SHS) залежно від серологічного варіанта захворювання через 2 роки БТ

Серологічний варіант	$\Delta$ DAS28 (M $\pm$ m)	DAS28 <2,6 (%)	DAS28 <3,2 (%)	$\Delta$ SHS (M $\pm$ m)	>4 ерозії/ рік (%)	$\Delta$ SHS <0,5(%)	DAS28 <2,6, $\Delta$ SHS <0,5 (%)	DAS28 <3,2, $\Delta$ SHS <0,5 (%)
Серонегативний: РФ(-) та аЦЦП(-) (n=30)	3,02 $\pm$ 0,38	56,6	73,3	1,35 $\pm$ 0,50	0	60,0	33,3	33,3
Серопозитивний: РФ(+) та аЦЦП(+) (n=49)	1,54 $\pm$ 0,42*	18,4***	28,6***	12,1 $\pm$ 2,45***	22,4*	22,4***	12,2*	12,2*
РФ(-), аЦЦП(+) (n=15)	1,09 $\pm$ 0,49***	0***	26,6*	17,1 $\pm$ 1,36***	40,0***	13,3***	0**	0**
РФ(+), аЦЦП(-) (n=10)	3,10 $\pm$ 0,63 <sup>§</sup>	40,0	60,0 <sup>†</sup>	4,33 $\pm$ 3,28 <sup>§</sup>	0	70,0 <sup>††</sup>	20,0	20,0
Всі РФ(+) та/чи аЦЦП(+) (n=74)	1,65 $\pm$ 0,35*	18,9***	31,1***	12,3 $\pm$ 1,90***	22,9*	25,7***	12,1*	14,9*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – порівняно із хворими із РФ(-) та аЦЦП(-); <sup>†</sup> $p < 0,05$  – порівняно із хворими РФ(-), аЦЦП(+); <sup>§</sup> $p < 0,05$ ; <sup>††</sup> $p < 0,001$  – порівняно із хворими із РФ(+) та аЦЦП(+).

ними хворими (31,1 та 18,9% відповідно), головним чином за рахунок аЦЦП-позитивних пацієнтів. Серед серопозитивних хворих найкращу клінічну відповідь на БТ відзначали у підгрупі РФ(+)-, аЦЦП(-)-пацієнтів. Зокрема, контроль клінічної активності досягався вдвічі частіше у РФ-позитивних осіб за відсутності аЦЦП порівняно з РФ(+)-, аЦЦП(+)- та РФ(-)-, аЦЦП(+)-хворими ( $p < 0,05$ ).

Подібні результати отримано і щодо рентгенологічної динаміки. Так, через 2 роки БТ прогресування деструктивних змін (за  $\Delta$ SHS) у групі серонегативних хворих (1,35 $\pm$ 0,5 бала) було у 9 разів менш вираженим порівняно із таким у серопозитивних пацієнтів (12,3 $\pm$ 1,90 бала;  $p < 0,001$ ), переважно за рахунок аЦЦП(+)-хворих. Швидке прогресування рентгенологічних змін (утворення  $\geq 4$  ерозій за рік) спостерігалось лише у серопозитивних хворих, причому виключно в підгрупах із аЦЦП(+). У серонегативних хворих та РФ-позитивних осіб з відсутністю аЦЦП швидкого рентгенологічного прогресування РА не було в жодному випадку.

Частота досягнення рентгенологічної ремісії була найвищою у серонегативних (60%) та РФ(+)-, аЦЦП(-)-хворих (70%), що вірогідно (у 2–3 рази) частіше порівняно з аЦЦП-позитивними пацієнтами, незалежно від наявності РФ.

Показники досягнення комплексного контролю чи ремісії захворювання підтверджували вищеприписану закономірність. Так, через 2 роки лікування у 1/3 серонегативних хворих вдалося досягти КРР та КРК захворювання, що відповідно на 63,7 і на 55,3% частіше порівняно із серопозитивними хворими загалом та на 63,4% частіше порівняно з РФ(+)-, аЦЦП(+)-хворими. Різниця між серонегативними за обома маркерами хворими та РФ(+)-, аЦЦП(-)-пацієнтами була статистично незначущою.

## ОБГОВОРЕННЯ

За даними міжнародних досліджень, близько 1/3 пацієнтів на етапі встановлення діагнозу РА серонегативні як за РФ, так і за аЦЦП [16, 21], 10–15% хворих є негативними за одним із серологічних маркерів та, відповідно, близько половини хворих є по-

зитивними водночас за РФ та аЦЦП [10]. Розподіл нашого контингенту хворих за серологічними варіантами РА був приблизно таким же: негативними за обома маркерами були 28,9% пацієнтів, позитивними лише за РФ — 9,6%, лише за аЦЦП — 14,4%, позитивними за обома маркерами — 47,1%.

Згідно з отриманими нами результатами, ефективність лікування небіологічними базисними препаратами хворих із серонегативним (і за РФ, і за аЦЦП) варіантом РА за всіма критеріями була значно вищою порівняно із такою у хворих, позитивних за аЦЦП, у тому числі при одночасній наявності РФ. Так, вірогідно кращою була динаміка DAS28 (в 2–2,8 раза), вищою була частота досягнення контролю клінічної активності (в 2,6–2,8 раза), клінічної ремісії, рентгенологічної ремісії (в 2,7–4,5 раза), КРК та КРР. Водночас відповідь на лікування хворих, у яких визначався лише РФ (без аЦЦП), за жодним показником не відрізнялася від відповіді на БТ серонегативних пацієнтів і була за динамікою DAS28 та загально-го рентгенографічного рахунку (SHS) вірогідно кращою, ніж у аЦЦП-позитивних хворих. Тобто підгрупа РФ(+)-, аЦЦП(-)-хворих за цими даними може бути прирівняна до серонегативного варіанта РА, і, ймовірно, описані дотепер, у тому числі й нами, «агресивні» клініко-рентгенологічні особливості серопозитивного РА асоціювалися з наявністю саме аЦЦП, що у  $\approx 75\%$  випадків (від аЦЦП-позитивних осіб) супроводжувалося позитивністю і за РФ. Іншими словами, виходячи з отриманих результатів, є підстави розглядати РФ як непостійний і другорядний «імунологічний супутник» аЦЦП, який не зумовлює самостійного впливу на ефективність БТ. Варто зазначити, що в попередніх проведених нами роботах встановлено, що рівень аЦЦП краще, ніж титр РФ, корелює з активністю РА як за сумарною шкалою активності хвороби DAS/DAS28, так і за окремими її складовими [1]. Крім того, згідно з результатами множинного лінійного регресійного аналізу, наявність та/чи рівень аЦЦП виявилися найважливішими незалежними предикторами рентгенологічного прогресування РА (для загальної когорти хворих, для дуже раннього, раннього та пізнього РА), тоді як РФ мав непо-



рівнянню менше значення (наприклад для загальної когорти хворих коефіцієнт значущості був у 16 разів нижчим) або взагалі не потрапляв до переліку незалежних прогностичних факторів [12]. Згідно з результатами дослідження CIMESTRA, також саме наявність аЦЦП, але не РФ, було включено як незалежний предиктор у формулу розрахунку очікуваного рентгенологічного прогресування раннього РА [11].

Близькі до наших результати отримали німецькі вчені [10], які проаналізували радіологічні кісткові зміни у хворих із різними серологічними варіантами РА і дійшли висновку, що РФ(+)-, аЦЦП(-)-пацієнти можуть бути прирівняні до серонегативних, оскільки ступінь вираженості деструкції суглобових поверхонь у цих хворих є зіставним із серонегативним варіантом РА. Аналогічні дані наведено в субаналізах дослідження BeSt [3, 17]: у хворих, які застосовували МТ, деструктивний процес у суглобах прогресував вірогідно швидше у РФ(+)-, аЦЦП(+)- та РФ(-)-, аЦЦП(+)-хворих порівняно з аЦЦП(-)-хворими, незалежно від наявності РФ.

Зустрічаються роботи інших авторів, в яких не підтверджуються зазначені закономірності щодо кращої відповіді на БТ хворих із серонегативним РА, однак вони мають суттєві методологічні відмінності порівняно з нашим дослідженням. Так, за даними А.Л. Fedele та співавторів [9], які вивчали результати лікування хворих із наявністю чи відсутністю РФ/аЦЦП, досягнення контролю клінічної активності/клінічної ремісії у серонегативних за обома маркерами хворих спостерігалось у 78,3/57,5% випадків, що зіставно з нашими результатами (73,3/56,6% відповідно). Водночас у серопозитивних за РФ та аЦЦП осіб клінічний контроль чи ремісія досягалися у 73,8/57,4% випадків ( $p > 0,05$ ), що в 2,5 рази частіше порівняно з нашими результатами (31,1/18,9% відповідно). Зазначені розбіжності пов'язані, ймовірно, з різницею у призначеній терапії: більшість хворих у зазначеному дослідженні отримували комбінацію біологічних агентів із традиційними базисними засобами, тоді як нашим пацієнтам було призначено лише небіологічні базисні препарати. Згідно з результатами роботи нідерландських вчених [20], серопозитивні за аЦЦП пацієнти досягали ремісії частіше (у 66% випадків), ніж аЦЦП-негативні (51%;  $p < 0,01$ ). Можливим поясненням контроверсійності цих даних можуть бути особливості вихідної характеристики хворих. Зокрема, у наведеному дослідженні до початку терапії МТ активність РА (за DAS) у серопозитивних хворих була вірогідно нижчою порівняно із серонегативними, що й могло бути причиною частішого досягнення рубежу клінічної ремісії. Обстежені ж нами хворі на вихідному етапі вірогідно не відрізнялися за жодною клініко-рентгенологічною характеристикою.

Отже, резюмуючи результати проведеного дослідження, слід відзначити, що клінічна та рентгенологічна відповідь на БТ залежала головним чином від наявності у крові хворих аЦЦП, а не РФ. Зокрема, ефективність лікування у аЦЦП-позитивних хворих, незалежно від наявності РФ, була значно нижчою порівняно з аЦЦП-негативними хворими з наявністю чи

відсутністю РФ. Якщо отримані нами та іншими авторами [3, 10, 17] дані про відсутність суттєвих відмінностей у відповіді на традиційну БТ між хворими підгрупи РФ(+), аЦЦП(-) та серонегативними хворими буде підтверджено в масштабніших клінічних дослідженнях, це може стати підставою для перегляду поняття «серопозитивність/серонегативність» чи принаймні переоцінки клініко-патогенетичного значення РФ.

## ВИСНОВКИ

1. Близько 1/3 хворих на РА — серонегативні одночасно за РФ і аЦЦП.

2. Клінічна відповідь на небіологічні базисні препарати (за  $\Delta$ DAS28, частотою досягнення контролю клінічної активності, клінічної ремісії) у серонегативних хворих більше ніж удвічі краща порівняно із такою у серопозитивних пацієнтів, передусім за рахунок різниці із хворими, позитивними за аЦЦП.

3. Рентгенологічне прогресування РА на тлі БТ (за динамікою загального рентгенографічного рахунку, швидкістю ерозивного процесу, частотою досягнення рентгенологічної ремісії) у серонегативних хворих відбувається значно повільніше, а комплексний клініко-рентгенологічний контроль та КРР досягаються значно частіше порівняно із хворими, позитивними одночасно за обома серологічними маркерами чи лише за аЦЦП.

4. Клінічні та рентгенологічні результати лікування хворих, у яких виявляється РФ, але відсутні аЦЦП, є зіставними з відповіддю на БТ серонегативних хворих і вірогідно кращими порівняно з такими у аЦЦП-позитивних пацієнтів (незалежно від супутньої наявності чи відсутності РФ), що наближає цю підгрупу до серонегативного варіанта РА.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Яременко О.Б., Микитенко Г.М. (2008) Клінічна та лабораторна характеристика ревматоїдного артриту залежно від наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. Укр. ревматол. журн., 4: 51–55.
2. Яременко О.Б., Микитенко Г.М. (2014) Порівняльна оцінка клінічної та прогностичної значущості антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та ревматоїдного фактора при ревматоїдному артриті. Практик. лікар, 3: 73–77.
3. Akdemir G., Markusse I., Dirven L. et al. (2014) Acra-Negative RA Patients Benefit from Initial Combination Therapy with Early Clinical Improvement – A Sub-Analysis of the Best Study. Ann. Rheum. Dis., 73(2): 271–272 (doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.2142).
4. Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. (2013) Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. Ann. Rheum. Dis., 72: 875–880.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis., 69: 1580–1588.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31: 315–324.
7. Burns T.M., Calin A. (1983) The hand radiograph as a diagnostic discriminant between seropositive and seronegative 'rheumatoid arthritis': a controlled study. Ann. Rheum. Dis., 42: 605–612.
8. De Punder Y., Hendriks J., Valls Pascual E. et al. (2013) The relationship between inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis is dependent on anti-CCP status. Ann. Rheum. Dis., 71(3): 510–511.

9. Fedele A.L., Gremese E., Bosello S.L. et al. (2014) Disease Characteristics, Treatment Response and Remission in A Prospective Early Rheumatoid Arthritis Cohort: Does Autoantibody Seropositivity Matter? *Ann. Rheum. Dis.*, 73 (262 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.4294).

10. Hecht C., Engelbrecht M., Rech J. et al. (2014) Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann. Rheum. Dis.* (doi:10.1136/annrheumdis-2014-205428).

11. 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.

12. Iaremenko O., Mykytenko G., Fedkov D. (2013) Effect of the main non-biological disease modifying antirheumatic drugs on radiographic progression in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Journal of International Scientific Publications: Materials, Methods and Technologies*, 7, Part 2, p. 421–431.

13. Kleyer A., Finzel S., Rech J. et al. (2014) Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 854–860.

14. Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K. et al. (2005) Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 196–201.

15. Ratnik K.A., Baranauskaite A., Iancuta I. et al. (2014) Data on the Impact of Anti-Cyclic-Citrullinated Peptide Antibody Status (ANTI-CCP) on the Management of Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(2): 884.

16. Sokka T.D., Kyburz D., Rannio T. et al. (2013) Difficult cases: Seronegative rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71 (4 doi:10.1136/annrheumdis-2012-eular.1486).

17. van den Broek M., Dirven L., Klarenbeek N.B. et al. (2012) The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann. Rheum. Dis.* 71: 245–248 (doi:10.1136/annrheumdis-2011-200379).

18. van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al. (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 56: 1424–1432.

19. van Steenberg H.W., Ajeganova S., Forslind K. et al. (2015) The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 74: 1–3.

20. Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. et al. (2012) Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1472–1477 (doi:10.1136/annrheumdis-2011-200736).

21. Winter L.D., Hansen W., Geusens P. et al. (2013) New Autoantibodies as Biomarkers for Early and Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 72 (A114 doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.386).

## СЕРОНЕГАТИВНИЙ РЕВМАТОИДНИЙ АРТРИТ: ОТВЕТ НА БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ ПО СРАВНЕНИЮ С РАЗЛИЧНИМИ СЕРОПОЛОЖИТЕЛЬНИМИ ВАРИАНТАМИ БОЛЕЗНИ

О.Б. Яременко, А.М. Микитенко

**Резюме.** В исследовании изучена эффективность небиологической базисной терапии (БТ) у больных с серонегативным вариантом ревматоидного артрита (РА) по сравнению с серопозитивными (по ревматоидному фактору (РФ)

и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП)) вариантами болезни. Установлено, что клинический ответ на БТ у серонегативных больных является более чем в 2 раза лучшим по сравнению с серопозитивными пациентами, рентгенологическое прогрессирование происходит значительно медленнее, комплексный клинико-рентгенологический контроль и клинико-рентгенологическая ремиссия достигаются значительно чаще у серонегативных больных по сравнению с пациентами, положительными одновременно по обоим серологическим маркерам или только по аЦЦП. Клинические и рентгенологические результаты лечения РФ-положительных больных при отсутствии аЦЦП являются сопоставимыми с ответом на БТ серонегативных больных и достоверно лучшими по сравнению с такими у аЦЦП-положительных больных (независимо от сопоставляемого наличия или отсутствия РФ), что приближает эту подгруппу к серонегативному варианту РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, серонегативный вариант, базисная терапия, ответ на лечение.

## SERONEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: RESPONSE TO TREATMENT WITH DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS COMPARED TO SEROPOSITIVE VARIANTS OF THE DISEASE

O.B. Yaremenko, G.M. Mykytenko

**Summary.** In this clinical study the effectiveness of non-biological disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with seronegative rheumatoid arthritis (RA) compared to seropositive (by rheumatoid factor (RF) and/or antibodies to cyclic citrullinated peptide (aCCP)) RA was determined. It was found that the clinical response to DMARDs therapy is more than two times better and radiological progression is much slower in seronegative patients compared to seropositive, integrated clinical/radiological disease control and clinical/radiological remission are achieved more often in seronegative patients than in seropositive (by both RF and aCCP or just aCCP). Clinical and radiological results of DMARDs treatment in RF-positive patients without aCCP is comparable with seronegative patients and significantly better than in aCCP-positive patients (regardless of RF presence), that equals this subgroup to seronegative RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, seronegative, disease modifying antirheumatic drugs, response to treatment.

### Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович  
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця