

КЛІНІЧНА ТА НЕФРОПРОТЕКТИВНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАННІЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ранній ревматоїдний артрит, тоцилізумаб, метотрексат, функціональний нирковий резерв, швидкість клубочкової фільтрації, візуальна аналогова шкала.

Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне ревматичне захворювання невідомої етіології, яке характеризується хронічним ерозивним артритом і системним ураженням внутрішніх органів, в тому числі і нирок. Даних про ренопротективні властивості базисних препаратів мало, отримані результати неоднозначні. **Мета дослідження:** вивчення ренопротективного потенціалу препаратів базисної терапії у хворих на ранній ревматоїдний артрит (рРА). **Матеріал і методи дослідження.** Випадковим методом сформована когорта із 35 пацієнтів із рРА, які шляхом рандомізації були розділені на дві підгрупи: підгрупа 1 отримувала метотрексат (23 людини, 7,5–10 мг/тиж) та підгрупа 2 — тоцилізумаб та метотрексат (12 осіб). **Результати дослідження.** На тлі проведеної терапії тоцилізумабом позитивний клінічний ефект спостерігався у всіх пацієнтів. Він проявлявся вираженою редукцією суглобового синдрому. Пацієнти відзначали зменшення часу ранкової скрутості, інтенсивності больового синдрому, зменшення кількості болючих і припухлих суглобів, а також збільшення обсягу рухів в них (що підтверджено також при об'єктивному огляді). Індекс активності захворювання за DAS-28 однонаправлено зменшувався як при застосуванні метотрексату, так і при терапії пацієнтів із рРА тоцилізумабом. Вивчення параметрів, які характеризують інтенсивність больового синдрому (за VAS) та функціональну недостатність (за опитувальником HAQ) в обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування свідчить про хорошу позитивну динаміку в обох когортах пацієнтів зі статистично достовірним переважанням щодо ефективності тоцилізумабу порівняно із групою метотрексату. Також проведене лікування суттєво статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищило функціональний нирковий резерв пацієнтів — на 45,11 та 175,76% у групах метотрексату і тоцилізумабу відповідно, що свідчить про значне покращення ниркового резерву фільтрації в ході терапії цієї патології суглобів. Збереження функціонального ниркового резерву спостерігається через 3 міс терапії пацієнтів із рРА тоцилізумабом — на 78,03% вище, ніж у підгрупі 1, де застосовували метотрексат. **Висновки.** Терапія тоцилізумабом, крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїну з сечею становило 84,80 і 70,83% для мікроальбуміну і β_2 -мікроглобуліну відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалось статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву становив 175,76%; $p < 0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне ревматичне захворювання невідомої етіології, яке характеризується хронічним ерозивним артритом (синовітом) і системним ураженням внутрішніх органів. В основі патогенезу РА лежать два тісно взаємопов'язані процеси: антигенспецифічна активація $CD4^+$ Т-лімфоцитів за Th1-типом, що характеризується синтезом інтерлейкіну (ІЛ)-2, інтерферону (ІФН)- γ та ІЛ-17, а також

виникненням дисбалансу між гіперпродукцією прозапальних і протизапальних цитокінів із переважанням синтезу перших над другими [1].

При РА в синовіальній мембрані значно збільшується кількість активованих В- і Т-лімфоцитів, гладких клітин, макрофагів, залучених у процеси неоваскуляризації та лімфоангіогенезу. Хронізація запалення досягається за рахунок наростання кількості активованих у процесі хрящової та кісткової деструкції тка-

нинних фіброblastів, хондроцитів і остеокластів. Здійснення рекрутингу та активації ефektorних функцій клітин, що беруть участь у розвитку аутоімунного запального процесу при РА, неможливе без участі широкого спектра цитокінів [2].

Для вивчення патогенезу РА найбільш інформативним є дослідження цитокінового профілю синовіальної тканини, проте у клінічній практиці отримати її зразки можливо в основному на пізніх стадіях захворювання. У зв'язку з цим для оцінки змін, що відбуваються на ранніх стадіях РА, а також із діагностичною та прогностичною метою визначення рівня цитокінів проводиться в синовіальній рідині і периферичній крові [3]. Вивчення ролі цитокінів у розвитку хронічного аутоімунного запального процесу при ранньому ревматоїдному артриті (рРА) є актуальним завданням у зв'язку з розробленням і застосуванням у терапевтичних цілях антагоністів їх прозапальної дії — генно-інженерних біологічних препаратів [4].

Незважаючи на велику кількість потенційних причин ураження нирок у пацієнтів із рРА, дані щодо поширеності ниркових порушень при рРА мізерні. K.L. Karstila та співавтори [5] оцінили частоту порушень у клінічних показниках функції нирок у вибірці зі 103 пацієнтів із РА: у 9% спостерігалася ізольована гематурія, у 5% — ізольована протеїнурія, у 1% — гематурія в поєднанні з протеїнурією та у 3% — ізольована ниркова недостатність (креатинін сироватки крові >100 ммоль/л у жінок і >115 ммоль/л у чоловіків). Проте один лише креатинін сироватки крові є недостатнім маркером ниркової дисфункції, особливо у пацієнтів із втратою м'язової маси, яка часто асоціюється із РА [6].

Групою авторів у проспективному оглядовому дослідженні встановлено, що ураження нирок при РА мають близько половини пацієнтів. Також автори роблять висновок про те, що необхідне регулярне дослідження функції нирок навіть при нормальному рівні креатиніну, а також — дослідження сечового осаду. З'ясовано, що в клінічній практиці недооцінюється необхідність корекції дози базисних препаратів — половина пацієнтів у дослідженні отримували метотрексат у невідповідній дозі. У хворих з ураженням нирок при високому ризику токсичності препарату доза повинна призначатися з урахуванням функції нирок [7].

Таким чином, рРА становить собою актуальну проблему сучасної ревматології, а верифікація діагнозу рРА на ранніх стадіях дозволяє своєчасно призначити адекватну терапію, включаючи базові засоби патогенетичної спрямованості, що значно змінює характер перебігу захворювання, знижує темпи рентгенологічного прогресу хвороби, істотно покращує прогноз захворювання і в результаті — сприяє досягненню клініко-лабораторної ремісії. Дослідження з вивчення патології нирок у пацієнтів із рРА, в яких відображається вплив клінічних, лабораторних та інструментальних даних, а також супутньої терапії артриту на формування ниркової дисфункції, нечисленні або суперечливі, що визначило актуальність подальшого вивчення цієї проблеми. Також представлені дані літератури свідчать про актуальність розроблення алгоритму ранньої діагностики РА, визначення чинни-

ків ризику для його прогресування і вибір адекватних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів, що застосовуються як перші базисні засоби для його лікування.

Мета дослідження — вивчення ренопротективного потенціалу препаратів базисної терапії у хворих на рРА.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічна характеристика обстежених осіб, які взяли участь у фазі лікування, згідно з дизайном протоколу, свідчить що групи були практично повністю зіставні за основними клініко-демографічними характеристиками з деякими незначними відмінностями. Так, у підгрупі 1 переважали жінки (73,91%), як і в підгрупі 2 (75,00%). Середній вік пацієнтів із терапією метотрексатом становив $58,35 \pm 2,81$ року, а тоцилізумабом — $54,99 \pm 4,08$ року. Індекс маси тіла у когортах хворих на рРА на тлі різних протоколів лікування після терапії майже не відрізнявся. Серопозитивність рРА за ревматоїдним фактором у підгрупі 1 становила 18 (78,26%), а у підгрупі 2 — 8 (66,67%) осіб. Кількість уражених суглобів була абсолютно зіставною як для категорії пацієнтів із застосуванням метотрексату, так і для тоцилізумабу — $9,04 \pm 0,83$ та $9,57 \pm 0,69$ суглоба відповідно. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (за Вестергреном) у більшості пацієнтів із рРА після проведеного лікування становила >30 мм/год: у групі метотрексату у 15 (65,22%), у групі тоцилізумабу — у 7 (58,33%) осіб, у решти пацієнтів кожної клінічної підгрупи лікування рРА ШОЕ була ≤ 30 мм/год. С-реактивний протеїн (СРП) зафіксовано на рівні ≤ 50 мг/л після терапії рРА метотрексатом і тоцилізумабом у більшості пацієнтів цих когорт — 16 (69,57%) та 9 (75,00%) відповідно, тобто протизапальний ефект від вищезазначених препаратів превалював у більшості хворих із кращим рівнем антиінфламаторної дії тоцилізумабу. DAS28 (ESR) та DAS28 (CRP) були нижчими у пацієнтів із рРА, які отримували тоцилізумаб — на рівні $5,23 \pm 0,33$ та $5,59 \pm 0,31$ бала, а у пацієнтів підгрупи метотрексату ці показники були зафіксовані на рівні $5,35 \pm 0,23$ та $5,71 \pm 0,22$ бала. У більшості пацієнтів, рандомізованих за підгрупами лікування, відзначали рРА II ступеня активності — 12 (52,17%) та 6 (50,0%) осіб відповідно для метотрексату і тоцилізумабу, у решти в основному визначали рРА III ступеня активності — 11 (47,83%) та 5 (41,67%) відповідно. Також частіше діагностовано рРА 0–I рентгенологічної стадії перебігу — у 20 (86,96%) та 10 (83,33%) осіб відповідно для призначення метотрексату і тоцилізумабу. В обох клінічних когортах хворих на рРА на тлі різних протоколів лікування після терапії була майже однакова кількість хворих на рРА II рентгенологічної стадії перебігу. Позасуглобові прояви не були діагностовані. Тривалість захворювання до 6 міс діагностована у 3 (13,04%) та 1 (8,33%) пацієнта у клінічних підгрупах метотрексату і тоцилізумабу, від 6 до 12 міс — у 20 (86,96%) та 10 (83,33%) пацієнтів відповідно. Необхідність у застосуванні глюкокортикоїдів ≤ 10 мг/добу для пацієнтів групи метотрексату була у 5 (21,74%) хворих, що становлять п'яту час-

тину цієї клінічної когорти, а в підгрупі тоцилізумабу — у значно меншій кількості (у 2 (16,67%)) хворих.

Далі була випадковим методом сформована когорта із 35 пацієнтів, яких шляхом рандомізації розподілили на дві підгрупи: підгрупа 1 отримувала метотрексат (23 людини, 7,5–10 мг/тиж) та 2 — тоцилізумаб та метотрексат (12 осіб) — гуманізовані моноклональні антитіла (IgG1), що володіють здатністю зв'язуватися з мембранною і розчинною формами ІЛ-6, блокуючи передачу внутрішньоклітинного активаційного сигналу ІЛ-6, що призводить до пригнічення залежних від останнього імунізапальних реакцій. Усім хворим підгрупи 2 проводилося по три інфузії тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг маси тіла внутрішньовенно з інтервалом у місяць на фоні базисної терапії, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикоїдів. Клінічні та лабораторні показники аналізувалися безпосередньо перед початком терапії та після закінчення лікування (12 тиж). Для оцінки ефективності терапії тоцилізумабом використовували критерій EULAR.

На тлі проведеної терапії тоцилізумабом позитивний клінічний ефект спостерігався у всіх пацієнтів. Він проявлявся вираженою редукцією суглобового синдрому. Пацієнти відзначали зменшення часу ранкової скрутості, інтенсивності больового синдрому, зменшення кількості болючих і припухлих суглобів, а також збільшення обсягу рухів в них (що було підтверджено також при об'єктивному огляді). Зменшення потреби в НПЗП стало одним із важливих параметрів при оцінці ефективності лікування, а використання індексу DAS28 в динаміці дозволило об'єктивізувати отримані результати.

Усім пацієнтам проводили традиційний загальноклінічний (включаючи лейкоцитарну формулу і ШОЕ) і біохімічний аналізи крові, визначався гострофазовий реактант (СРП). Встановлювали рівень ІЛ-6 (IL-6 Systems, Minneapolis, MN, USA). Рівень екскреції альбуміну і β_2 -мікроглобуліну з сечею досліджували імунферментним методом, використовуючи набори фірми ORGenTec GmbH (Німеччина) згідно з інструкцією. Вираженість альбумінурії реєстрували з урахуванням статі за шкалою: норма: <17 мг/г креатиніну для чоловіків; <25 мг/г креатиніну для жінок; мікроальбумінурія: 17–250 мг/г креатиніну для чоловіків; 25–355 мг/г креатиніну для жінок; протеїнурія: >250 мг/г креатиніну для чоловіків; >355 мг/г креатиніну для жінок. Також розраховували співвідношення альбумін/креатинін (Microalb/Creat, A/K) ранкової порції сечі та індекс клубочкової проникності (ІКП), що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковому ультрафільтраті, за формулою:

$$ІКП = \frac{P \cdot V}{ШКФ},$$

де P — концентрація альбуміну, що екскретується з сечею (мг/л); V — хвилинний діурез (мл/хв). Концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі визначали уніфікованим методом з використанням кольорової реакції Jaffe (метод Porter). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Cockcroft — Gault.

Дані представляли у вигляді: середнє значення \pm стандартна помилка середньої величини. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу варіант, виражених у кількісній шкалі, застосовували критерій Shapiro — Wilk. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках — параметричні методи (U-критерій Манна — Уїтні для двох незв'язаних вибірок). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості з поправкою Єйтса. Оцінку достовірності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Динаміка параметрів, що відображають інтенсивність запального процесу та активність захворювання, у осіб із рРА на тлі різних протоколів терапії наведена у табл. 1.

Пацієнти, які застосовували для лікування метотрексат, демонстрували статистично достовірне зниження гострофазових маркерів — ШОЕ та СРП на 59,21 та 86,30% ($p < 0,05$), у когорті пацієнтів, що проходили лікування рРА препаратом тоцилізумаб, також спостерігалось статистично достовірне зниження гострофазових показників, проте ступінь змін був значно вищим — на 50,29 та 48,66% ($p < 0,05$) відповідно для ШОЕ та СРП.

Індекс активності захворювання за DAS-28 однонаправлено знижувався як при застосуванні метотрексату, так і при терапії пацієнтів із рРА тоцилізумабом. Так, DAS28 (CRP) статистично достовірно знизився на 40,75 та 50,29% ($p < 0,05$), а DAS28 (ESR) — на 37,65 та 48,66% ($p < 0,05$) відповідно для підгрупи 1 (метотрексат) та підгрупи 2 (тоцилізумаб).

Порівняння фінальних показників, які відображають активність захворювання у обстежених осіб при рРА після 52-тижневого лікування, показана у табл. 2.

Величина відмінностей показників, що відображають інтенсивність запального процесу в обстежених осіб із рРА через 3 міс лікування метотрексатом і тоцилізумабом була наступною щодо ШОЕ та СРП — 33,94 та 41,88% ($p < 0,05$) відповідно із вищим рівнем значень у підгрупі метотрексату, перебуваючи в межах статистичної достовірності, що свідчить про кращу тривалу антиінфламаторну ефективність саме тоцилізумабу.

При порівнянні індексів активності захворювання за DAS-28 у пацієнтів із рРА через 3 міс терапії вищезазначеними препаратами зафіксовані вищі значення для DAS28 (CRP) та DAS28 (ESR) на рівні 17,98

Динаміка параметрів, що характеризують інтенсивність запального процесу й активність захворювання у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування

| Показники | Підгрупа 1 (метотрексат) | | Різниця, Δ ₁₋₂ % | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) | | Різниця, Δ ₃₋₄ % |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| | До лікування (n=23) | Після лікування (n=23) | | До лікування (n=12) | Після лікування (n=12) | |
| | 1 | 2 | | 3 | 4 | |
| Гострофазові показники | | | | | | |
| ШОЕ, мм/г | 34,96±3,26 (28,56–41,36) | 14,26±1,41 (11,49–17,03) | –59,21%* | 34,92±4,59 (25,93–43,91) | 9,42±1,34 (6,79–12,04) | –73,02%* |
| СРП, мг/л | 48,1±9,51 (29,46–66,74) | 6,59±0,96 (4,72–8,47) | –86,30%* | 36,44±12,59 (11,77–61,11) | 3,83±0,61 (2,63–5,02) | –89,49%* |
| Індекс активності захворювання за DAS-28 | | | | | | |
| DAS28 (CRP), балів | 5,35±0,23 (4,9–5,81) | 3,17±0,17 (2,84–3,5) | –40,75%* | 5,23±0,33 (4,57–5,88) | 2,6±0,27 (2,06–3,13) | –50,29%* |
| DAS28 (ESR), балів | 5,71±0,22 (5,28–6,14) | 3,56±0,17 (3,22–3,9) | –37,65%* | 5,59±0,31 (4,99–6,19) | 2,87±0,28 (2,33–3,41) | –48,66%* |

* $p<0,05$ при порівнянні з показниками до лікування відповідної групи.

Таблиця 2

Величина відмінностей показників, що відображають інтенсивність запального процесу у обстежених осіб із рРА після лікування

| Показники | Когорта хворих із рРА на тлі різних протоколів лікування після терапії (n=35) | | Різниця, Δ ₂₋₄ % |
|--|---|---------------------------------|-----------------------------|
| | Підгрупа 1 (метотрексат) (n=23) | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) (n=12) | |
| | 2 | 4 | |
| | Гострофазові показники | | |
| ШОЕ, мм/г | 14,26±1,41 (11,49–17,03) | 9,42±1,34 (6,79–12,04) | –33,94%* |
| СРП, мг/л | 6,59±0,96 (4,72–8,47) | 3,83±0,61 (2,63–5,02) | –41,88%* |
| Індекс активності захворювання за DAS-28 | | | |
| DAS28 (CRP), балів | 3,17±0,17 (2,84–3,5) | 2,61±0,27 (2,06–3,13) | –17,98%* |
| DAS28 (ESR), балів | 3,56±0,17 (3,22–3,9) | 2,87±0,28 (2,33–3,41) | –19,38%* |

* $p<0,05$ при порівнянні показників після лікування різних груп.

та 19,38% ($p<0,05$) відповідно для когорти метотрексату при порівнянні з аналогічними результатами групи тоцилізумабу для такого самого періоду клінічного дослідження в межах статистичної достовірності та значимості.

Динаміка параметрів, що відображають інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та функціональної недостатності (ФН) (за опитувальником HAQ) у осіб із рРА на тлі різних протоколів терапії, наведено у табл. 3.

Загальний стан пацієнта за ВАШ значно поліпшився після проведеного лікування рРА метотрексатом — на 57,09% ($p<0,05$), після лікування тоцилізумабом

пацієнти відзначали статистично достовірне суттєве покращення загального стану за ВАШ — на 66,97% ($p<0,05$). Також у вищезазначених груп пацієнтів суттєво статистично достовірно знизився рівень болю за ВАШ: на 61,32 та 70,33% ($p<0,05$) після лікування рРА метотрексатом і тоцилізумабом відповідно. Індекс HAQ синхронно однонаправлено демонстрував статистично значиме і достовірне зниження приблизно на третину в обох клінічних групах пацієнтів залежно від терапевтичної схеми рРА: на 34,15 та 34,76% ($p<0,05$) після призначення метотрексату і тоцилізумабу відповідно.

Динаміка параметрів, які характеризують інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником HAQ) в обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування, свідчить про хорошу позитивну динаміку в обох когортах пацієнтів зі статистично достовірним превалюванням щодо ефективності тоцилізумабу порівняно із групою метотрексату.

Відмінності фінальних показників різних підгруп терапії, що відображають інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником HAQ) у обстежених осіб, через рік лікування, див. табл. 4.

Величина відмінностей показників, які відображають інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) у пацієнтів із рРА через 3 міс лікування метотрексатом порівняно із тоцилізумабом, становила 25,43% ($p<0,05$) із кращим загальним станом у пацієнтів підгрупи 2. Інтенсивність болю згідно ВАШ через 3 міс терапії рРА також визначалася статистично достовірно на четверть менш інтенсивною (25,82%, $p<0,05$) у пацієнтів підгрупи тоцилізумабу відносно пацієнтів підгрупи лі-

Таблиця 3

Динаміка параметрів, які характеризують інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником HAQ) у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування

| Показники | Підгрупа 1 (метотрексат) | | | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | До лікування (n=23) | Після лікування (n=23) | Різниця, $\Delta_{1-2}\%$ | До лікування (n=12) | Після лікування (n=12) | Різниця, $\Delta_{3-4}\%$ |
| | 1 | 2 | | 3 | 4 | |
| Загальний стан пацієнта за ВАШ, мм | 75,78±2 (71,87–79,7) | 32,52±2,54 (27,55–37,49) | –57,09%* | 73,42±2,53 (68,46–78,38) | 24,25±2,91 (18,55–29,95) | –66,97%* |
| Біль згідно з ВАШ, мм | 76,09±1,77 (72,61–79,56) | 29,43±2,29 (24,94–33,93) | –61,32%* | 73,58±2,7 (68,29–78,88) | 21,83±3,94 (14,11–29,56) | –70,33%* |
| Індекс HAQ, балів | 2,05±0,08 (1,9–2,2) | 1,35±0,11 (1,14–1,56) | –34,15%* | 2,1±0,07 (1,96–2,23) | 1,37±0,11 (1,15–1,58) | –34,76%* |

* $p<0,05$ при порівнянні з показниками до лікування відповідної групи.

Таблиця 4

Величина відмінностей показників, які відображають інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником НАQ) у обстежених осіб із рРА після лікування

| Показники | Когорта хворих на рРА на тлі різних протоколів лікування після терапії (n=35) | | Різниця, $\Delta_{2-4}\%$ |
|------------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------|
| | Підгрупа 1 (метотрексат) (n=23) | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) (n=12) | |
| | 2 | 4 | |
| Загальний стан пацієнта за ВАШ, мм | 32,52±2,54 (27,55–37,49) | 24,25±2,91 (18,55–29,95) | –25,43%* |
| Біль згідно з ВАШ, мм | 29,43±2,29 (24,94–33,93) | 21,83±3,94 (14,11–29,56) | –25,82%* |
| Індекс НАQ, бали | 1,35±0,11 (1,14–1,56) | 1,37±0,11 (1,15–1,58) | 1,48% |

* $p < 0,05$ при порівнянні показників після лікування різних груп.

кування метотрексатом. Відносно індексу НАQ у обстежених осіб із рРА через 3 міс лікування не було зафіксовано статистично значимої різниці при порівнянні підгруп 1 і 2 пацієнтів із рРА (1,48%).

Загалом величина показників, які відображають інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником НАQ) у обстежених осіб із рРА після лікування, майже збівна та не відрізняється статистично значимо для груп різних схем лікування через 3 міс терапії.

Вираженість синовіту кісткових і м'якотканинних структур суглобів зап'ястя після застосування у підгрупі 1 із рРА метотрексату статистично достовірно знизилася на 69,49% ($p < 0,05$), а в підгрупі тоцилізумабу — на 82,95% ($p < 0,05$). Кількість ерозій на фоні лікування метотрексатом у кісткових і м'якотканинних структурах суглобів зап'ястя зросла на 9,62%, а після застосування тоцилізумабу, навпаки, знизилася майже на третину — 27,46%. Об'єм набряку епіфізарного/субхондрального кісткового мозку кісткових і м'якотканинних структур суглобів зап'ястя у пацієнтів із рРА демонстрував статистично достовірне синхронне зниження інтенсивності в обох клінічних групах із різними протоколами лікування — на 34,70 та 63,57% ($p < 0,05$) для підгруп метотрексату і тоцилізумабу відповідно.

Синовіт кісткових і м'якотканинних структур карпо-метакарпальних суглобів після призначення підгрупі 1 із рРА метотрексату статистично достовірно знизилася на 70,89% ($p < 0,05$), а в підгрупі 2 тоцилізумабу — на 83,01% ($p < 0,05$). Наступний показник — кількість ерозій на фоні лікування метотрексатом у кісткових і м'якотканинних структурах карпо-метакарпальних суглобів зросла на 61,86%, а після застосування тоцилізумабу, навпаки, знизилася майже на чверть —

26,32%. Об'єм набряку епіфізарного/субхондрального кісткового мозку кісткових і м'якотканинних структур карпо-метакарпальних суглобів у пацієнтів із рРА демонстрував статистично достовірне синхронне зниження інтенсивності в обох клінічних групах із різними протоколами лікування, проте дещо різної інтенсивності — на 46,80 та 70,92% ($p < 0,05$) для підгруп метотрексату і тоцилізумабу відповідно.

Таким чином, динаміка МРТ-ознак структурних змін у суглобах кистей рук, згідно з міжнародною напівкількісною шкалою (RAMRIS), у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування демонструвала значний позитивний терапевтичний вплив на стан суглобів у обох підгрупах, проте інтенсивність синовіту, кількість ерозій та об'єм набряку епіфізарного/субхондрального кісткового мозку у м'якотканинних структурах суглобів зап'ястя та кісткових і м'якотканинних структурах карпо-метакарпальних суглобів були статистично достовірно нижчими у підгрупі тоцилізумабу.

Оцінка параметрів метаболізму ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини (ФНП)- α при рРА на тлі різних протоколів терапії наведена у табл. 5.

Вираженість експресії ІЛ-6 крові після застосування метотрексату пацієнтами із рРА статистично достовірно знизилася на 31,95% ($p < 0,05$), а у підгрупі тоцилізумабу — на 49,33% ($p < 0,05$). Подібної направленості динаміка відзначається і щодо ФНП- α крові: на фоні застосування метотрексату пацієнтами із рРА статистично достовірно знизився на 27,65% ($p < 0,05$), а у підгрупі тоцилізумабу — на 41,67% ($p < 0,05$).

Отже, динаміка експресії ІЛ-6 та ФНП- α у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування однакова, позитивна і статистично достовірна із кращим терапевтичним результатом для тоцилізумабу.

При порівнянні експресії ІЛ-6 та ФНП- α у обстежених осіб із рРА через 3 міс проведеного лікування залежно від протоколу терапії також виявлена статистично достовірна різниця між клінічними когортами: у групі тоцилізумабу рівень ІЛ-6 крові був нижчим на 21,22% ($p < 0,05$) порівняно із групою метотрексату, а рівень ФНП- α крові був нижчим на 16,00% ($p < 0,05$) відповідно статистично достовірно.

Величина відмінностей експресії ІЛ-6 та ФНП- α у обстежених осіб із рРА після лікування залежно від протоколу терапії свідчить про кращий і триваліший антиінфламаторний ефект тоцилізумабу порівняно із метотрексатом через 3 міс після терапевтичного заходу.

Аналіз динаміки показників, що характеризують уринарну екскрецію мікропротеїнів та величину гломерулярної фільтрації у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування, продемонстровано у табл. 6.

Таблиця 5

Динаміка експресії ІЛ-6 та ФНП- α у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування

| Показники | Підгрупа 1 (метотрексат) | | Різниця, $\Delta_{1-2}\%$ | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) | | Різниця, $\Delta_{3-4}\%$ |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| | До лікування (n=23) | Після лікування (n=23) | | До лікування (n=12) | Після лікування (n=12) | |
| | 1 | 2 | | 3 | 4 | |
| ІЛ-6 крові, пг/мл | 280,15±20,57 (239,83–320,47) | 190,63±8,52 (173,92–207,34) | –31,95%* | 296,38±29,48 (238,61–354,15) | 150,17±10,15 (130,27–170,06) | –49,33%* |
| ФНП- α крові, нг/мл | 3,11±0,19 (2,72–3,47) | 2,25±0,06 (2,13–2,37) | –27,65%* | 3,24±0,18 (2,88–3,6) | 1,89±0,11 (1,67–2,11) | –41,67%* |

* $p < 0,05$ при порівнянні з показниками до лікування відповідної групи.

Загалом проведене лікування суттєво статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищило функціональний нирковий резерв пацієнтів — на 45,11 та 175,76% у групах метотрексату і тоцилізумабу відповідно, що свідчить про значне покращення ниркового резерву фільтрації в ході терапії цієї патології суглобів. Найбільш виражене статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення функціонального ниркового резерву спостерігається через 3 міс терапії пацієнтів із рРА тоцилізумабом — на 78,03% вище, ніж у підгрупі 1, де отримували метотрексат, що свідчить про високу прогностичну значимість для віддалених результатів терапії хворих на рРА саме препаратом тоцилізумаб із огляду на отримані клінічні результати порівняння двох підгруп різних терапевтичних схем.

Пацієнти, які отримували схему лікування рРА, що включає метотрексат, демонстрували статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження альбумінурії після лікування на 77,87%, у пацієнтів із терапевтичною схемою рРА із тоцилізумабом депресія рівня втрати альбумінів із сечею після лікування була ще вищою і зафіксована на рівні 84,80% ($p < 0,05$).

Синхронно в кожній групі відповідно до терапевтичної схеми рРА статистично значимо знижувався й рівень екскреції з нирками β_2 -мікроглобулінурії після проведеного лікування рРА: у підгрупі метотрексату — на 60,53% ($p < 0,05$), а в підгрупі тоцилізумабу — на 70,83% ($p < 0,05$).

Співвідношення альбумін/креатинін сечі знизилося на 36,94% в межах статистичної значимості при використанні в терапевтичній схемі рРА метотрексату, на фоні терапії тоцилізумабом співвідношення альбумін/креатинін сечі статистично достовірно зменшилося на 57,77% ($p < 0,05$), знову демонструючи вищу ефективність цього препарату для терапії рРА і нефропатії.

Індекс гломерулярної проникності статистично достовірно майже удвічі знизився для підгрупи метотрексату (48,78%; $p < 0,05$), а для підгрупи тоцилізумабу зниження цього маркера більш суттєве і знову-таки статистично достовірне, на рівні 57,58% ($p < 0,05$).

ШКФ незначно зменшилася 7,57% після проведення лікування пацієнтів із рРА метотрексатом, а в підгрупі тоцилізумабу цей маркер, навпаки, підвищився

на 15,32%, демонструючи знову кращий вплив на величину гломерулярної фільтрації у обстежених осіб із рРА порівняно із когортою лікування метотрексатом.

Показники, що характеризують екскрецію мікропротейнів із сечею та величину гломерулярної фільтрації у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування, в цілому демонструють статистично значиму ($p < 0,05$) позитивну динаміку із превалюванням щодо ефективності терапевтичного впливу підгрупи тоцилізумабу порівняно із метотрексатом.

Зазначені зміни свідчать про достовірний ренопротективний ефект (при практично не зміненому рівні тубулярної реабсорбції, відносної щільності сечі та величини азотистих продуктів обміну).

Важливо відзначити зниження не тільки середніх величин рівня альбумінурії, але і кількість осіб з діагностованою мікроальбумінурією ($\chi^2 = 4,33$ при $p < 0,05$). Причому найбільш виражений клінічний нефропротективний ефект, згідно з проведеним коваріаційним аналізом, спостерігався в осіб із найбільшим зниженням ІЛ-6 порівняно із початковими значеннями. Зазначений нефропротективний ефект, імовірно, зумовлений пригніченням гіперпродукції ІЛ-6 і, як наслідок, зменшенням процесів фіброзу інтерстиціальної тканини нирок за рахунок зниження активності системної інфламаторної відповіді із блокуванням медіаторів пошкодження, які також мають безпосередній агресивний вплив на ниркову тканину. Також можливе поліпшення ренальної гемодинаміки за рахунок зниження активності атеросклеротичних процесів, позитивних змін у судинно-тромбоцитарному та коагуляційному гемостазі.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними літератури, близько третини пацієнтів на біологічній терапії рРА отримують її як монотерапію. Група дослідників порівняла ефективність і стійкість мультимодальних біологічних агентів в ролі монотерапії у пацієнтів із рРА. Було проведене багаточисленне ретроспективне обсерваційне дослідження, в якому порівнювали монотерапію інгібіторами ФНП (TNFi), інгібітором рецептора ІЛ6 (IL6Ri) та інгібітором CTLA-4 (CTLA-4i) у пацієнтів із рРА, які отримували біологічне лікування [8]. Первинним результатом дослідження була оцінка DAS28 через 6, 12 і 18 міс. У дослі-

Таблиця 6

Динаміка показників, що характеризують екскрецію мікропротейнів із сечею та величину базальної та стимульованої гломерулярної фільтрації у обстежених осіб із рРА на тлі різних протоколів лікування

| Показники | Підгрупа 1 (метотрексат) | | | Підгрупа 2 (тоцилізумаб) | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | До лікування (n=23) | Після лікування (n=23) | Різниця, $\Delta_{1-2}\%$ | До лікування (n=12) | Після лікування (n=12) | Різниця, $\Delta_{3-4}\%$ |
| | 1 | 2 | | 3 | 4 | |
| Функціональний нирковий резерв, % | 6,65±1,83 (3,07–10,23) | 9,65±0,88 (7,92–11,37) | 45,11%* | 6,23±2,98 (0,39–12,07) | 17,18±1,24 (14,75–19,6) | 175,76%* |
| Альбумінурія, мг/л | 127,51±30,57 (67,59–187,43) | 28,22±6,11 (16,25–40,19) | –77,87%* | 121,52±40,79 (41,57–201,47) | 18,47±5,85 (7–29,94) | –84,80%* |
| β_2 -Мікроглобулінурія, мкг/мл | 0,76±0,09 (0,58–0,94) | 0,30±0,04 (0,23–0,37) | –60,53%* | 0,72±0,11 (0,51–0,92) | 0,21±0,04 (0,14–0,27) | –70,83%* |
| Співвідношення альбумін/креатинін сечі, мг/г креатиніну | 40,98±9,06 (23,25–58,74) | 25,84±4,01 (17,97–33,7) | –36,94%* | 39,62±10,56 (18,93–60,31) | 16,73±3,13 (10,59–22,87) | –57,77%* |
| Індекс гломерулярної проникливості, мг/л | 0,41±0,11 (0,19–0,63) | 0,21±0,04 (0,13–0,29) | –48,78%* | 0,33±0,08 (0,17–0,5) | 0,14±0,04 (0,07–0,21) | –57,58%* |
| ШКФ _{Cockcroft – Gault} , мл/хв | 132,54±9,47 (113,98–151,11) | 122,51±1,7 (119,17–125,85) | –7,57% | 118,65±12,27 (94,6–142,71) | 136,83±3,67 (129,65–144,01) | 15,32% |

* $p < 0,05$ при порівнянні з показниками до лікування відповідної групи.

дження були включені 126 пацієнтів: 98 (78%) отримували TNFi, 19 (15%) пацієнтів — IL6Ri і 10 (8%) — CTLA-4i з аналогічними базовими характеристиками статі й віку в різних групах. Пацієнти у групі CTLA-4i були частіше серопозитивними і мали більшу кількість супутніх захворювань. У 6 і 12 міс пацієнти в групі IL6Ri мали нижчий бал DAS28 порівняно з монотерапією TNFi. Ті, хто отримував монотерапію CTLA-4i, також мали нижчий бал DAS28 через 6 міс, ніж група TNFi, хоча відмінності були втрачені до 12 міс. Затримка лікарського засобу в 18 міс була найвищою у групі IL6Ri (68%) і групі CTLA-4i (80%) порівняно із 55% у групі TNFi.

Наступною групою авторів було виконано електронний пошук у PubMed (1950–січень 2018), EMBASE (1974–січень 2018), Кокрейнівській бібліотеці (січень 2018, випуск 3), базі даних Google (1950–січень 2018) і китайській базі даних Wanfang (1950–січень 2018), куди були включені тільки рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження (ПКД) пацієнтів із rPA. Згідно з настановами Американського коледжу ревматології, критеріями поліпшення були 20% (ACR20, ACR50, ACR70), загальна частота ускладнень і рівень інфекції. У метааналіз були включені п'ять ПКД із 3299 пацієнтами (ритуксимаб у поєднанні з метотрексатом — 1787 осіб, група монотерапії метотрексатом — 1512 осіб). Об'єднане співвідношення ризику показало, що введення ритуксимабу в поєднанні з метотрексатом було пов'язано з більшою кількістю ACR20, ACR50 і ACR70, ніж введення тільки метотрексату ($p < 0,05$). Не було ніяких істотних відмінностей між двома групами щодо загальної частоти ускладнень і рівня інфекції ($p > 0,05$). Введення ритуксимабу в поєднанні з метотрексатом було ефективним і безпечним для пацієнтів із rPA. Автори роблять висновки, що додаткові високоякісні ПКД із тривалим спостереженням повинні бути проведені в майбутньому, щоб визначити потенційні ускладнення в довгостроковій перспективі [9].

Багато пацієнтів із rPA не можуть досягти тривалої ремісії захворювання. У наступному дослідженні фази 2a (NCT02884635) оцінювали ефективність, безпеку, фармакокінетику і фармакодинаміку нового перорального антагоніста гонадотропін-рилізуючого гормону ASP1707 в поєднанні з метотрексатом для лікування rPA. Матеріали і методи дослідження: жінки в постменопаузальний період з РА, які отримували метотрексат протягом ≥ 90 днів, були рандомізовані на ASP1707 30 мг два рази на добу або плацебо протягом 12 тиж. Первинною кінцевою точкою була відповідь 20% критеріїв поліпшення згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології (ACR20) на 12-му тижні. Вторинні кінцеві точки включали: частота відповідей ACR20, ACR50 і ACR70; оцінка активності захворювання (DAS28 (CRP)); DAS28-ШОЕ; біль чи набряклість суглобів; показники ремісії. Результати отримані такі: зі 105 обстежених пацієнтів 72 були рандомізовані за ASP1707 30 мг два рази на добу ($n=37$) або плацебо ($n=35$). ASP1707 не покращував частоти відповідей ACR20, ACR50 або ACR70 в будь-який момент і не поліпшував будь-якої вторинної кінцевої точки ефективності. Концентрація лютеїнізуючого гормону в плазмі крові знизилася на $>90\%$ у $>90\%$ пацієн-

тів, які отримували ASP1707, зі швидким зниженням до <1 МО/л на 1-му тижні, та залишалася стабільною протягом усього лікування. Висновки авторів дослідження: в поточному дослідженні ASP1707 не продемонстрував клінічної ефективності [10].

Враховуючи, що пацієнти із rPA з високими значеннями титру антитіл проти цитрулінованого білка (АСРА) добре реагують на абатацепт, метою наступного дослідження була оцінка впливу тестування на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) на річний бюджет та вибір лікування на основі результатів цього тесту. Аналіз впливу на бюджет проведення для пацієнтів із rPA від середнього до тяжкого ступеня, які отримували біологічне лікування або інгібітор Jаpus-кінази (JAKi), з гіпотетичної точки зору комерційного платника США. Були порівняні такі ринкові сценарії: 1) 90% цільових пацієнтів проходять тестування на анти-ЦЦП, результати тестування не впливають на вибір терапевтичної схеми; 2) 100% цільових пацієнтів проходять тестування на анти-ЦЦП, і результати тестування впливають на вибір лікування, призначається препарат абатацепт. Автори зробили висновки, що тестування пацієнтів із rPA з метою визначення їх статусу АСРА і збільшення використання абатацепту серед пацієнтів із високим титром АСРА призводить до невеликого збільшення загального бюджету лікування (<2 центів на пацієнта щомісяця) [11].

Таким чином, ураження нирок асоціюється із тяжким перебігом rPA. Ця обставина визначає необхідність моніторингу функції нирок у цих хворих, зумовлює науковий інтерес до нефрологічних проблем при rPA. Незважаючи на тривалий термін вивчення РА, багато аспектів ураження нирок при rPA залишаються нерозкритими. У численних дослідженнях відсутня деталізація поширеності різних проявів хронічної хвороби нирок залежно від тяжкості та перебігу rPA. Тим часом вивчення поширеності клінічних проявів ураження нирок при rPA допоможе клініцистам оцінити значимість різних сторін ниркової дисфункції для прогресування хронічного захворювання. Теоретично і практично важливим є виявлення поєднань стійких асоціацій між проявами ниркової дисфункції, що спричиняють прогресування хронічних запальних захворювань суглобів. Перспективність диференційованого підходу до оцінки ниркової дисфункції залежно від анатомічного і функціонального класів rPA, перебігу захворювання зумовлена можливостями, що відкриваються у прогнозуванні наслідків rPA і профілактики несприятливих ускладнень захворювання.

ВИСНОВКИ

На тлі проведеної терапії тоцилізумабом позитивний клінічний ефект спостерігався у всіх пацієнтів. Він проявлявся вираженою редукцією суглобового синдрому. Пацієнти відзначали зменшення часу ранкової скутості, інтенсивності больового синдрому, зниження кількості болючих і припухлих суглобів, а також збільшення обсягу рухів в них (що було підтверджено також при об'єктивному огляді). Зменшення потреби в НПЗП стало одним з важливих параметрів при оцінці ефективності лікування, а використання індексу DAS28 в динаміці дозволило об'єктивізувати отримані результати.

Індекс активності захворювання за DAS-28 одно-направлено зменшувався як при застосуванні метотрексату, так і при терапії пацієнтів із rPA тоцилізумабом. Вивчення параметрів, які характеризують інтенсивність больового синдрому (за ВАШ) та ФН (за опитувальником HAQ) у обстежених осіб із rPA на тлі різних протоколів лікування, свідчить про хорошу позитивну динаміку в обох когортах пацієнтів зі статистично достовірним превалюванням щодо ефективності тоцилізумабу порівняно із групою метотрексату.

МРТ-ознаки структурних змін у суглобах кистей рук згідно з міжнародною напівкількісною шкалою (RAMRIS) у обстежених осіб із rPA на тлі різних протоколів лікування демонстрували значний позитивний терапевтичний вплив на стан суглобів у обох підгрупах, проте інтенсивність синовіту, кількість ерозій та об'єм набряку епіфізарного/субхондрального кісткового мозку у м'якотканинних структурах суглобів зап'ястя та кісткових і м'якотканинних структурах карпо-метакарпальних суглобів були статистично достовірно нижчими в підгрупі тоцилізумабу.

Величина відмінностей експресії IL-6 та ФНП-α у обстежених осіб із rPA після лікування залежно від протоколу терапії свідчить про кращий і триваліший антиінфламаторний ефект тоцилізумабу порівняно із метотрексоматом через 3 міс терапевтичного заходу.

Також проведене лікування суттєво статистично достовірно ($p < 0,05$) підвищило функціональний нирковий резерв пацієнтів — на 45,11 та 175,76% у групах метотрексату і тоцилізумабу відповідно, що свідчить про значне покращення ниркового резерву фільтрації в ході терапії цієї патології суглобів. Збереження функціонального ниркового резерву спостерігається через 3 міс терапії пацієнтів із rPA тоцилізумабом — на 78,03% вище, ніж у підгрупі 1, де отримували метотрексат.

Динаміка маркерів, що характеризують екскрецію мікропротеїнів із сечею та величину гломерулярної фільтрації у обстежених осіб із rPA на тлі різних протоколів лікування, в цілому демонструє статистично значиму ($p < 0,05$) позитивну динаміку із превалюванням щодо ефективності терапевтичного впливу підгрупи тоцилізумабу порівняно із метотрексоматом.

Терапія тоцилізумабом, крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїну з сечею становило 84,80 і 70,83% для мікроальбуміну і β_2 -мікроглобуліну відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалася статистично значуща підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву становив 175,76%; $p < 0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра (ІКП знизився на 57,58% початкових величин).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Каушанська О.В., Каньовська Л.В., Трефаненко І.В., Ткач Є.П. (2014) Досвід застосування препарату лефлуноміду у хворих на ревматоїдний артрит. Молодий вчений, 3(6): 138–141.

2. Lötsch J., Alfredsson L., Lampa J. (2019) Machine-learning based knowledge discovery in rheumatoid arthritis related registry data to identify predictors of persistent pain. Pain. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001693.
3. Lee Y.H., Lew P.H., Cheah C.W. (2019) Potential mechanisms linking periodontitis to rheumatoid arthritis. J. Int. Acad. Periodontol, 21(3): 99–110.
4. Kotyla P., Batko B., Zuber Z. (2019) Adv. Effectiveness of subcutaneously administered methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Med., 28(9): 1229–1235. DOI: 10.17219/acem/105379.
5. Karstila K.L., Rantalaiho V.M., Mustonen J.T. (2010) Renal safety of initial combination versus single DMARD therapy in patients with early rheumatoid arthritis: an 11-year experience from the FIN-RACo Trial. Clin. Exp. Rheumatol., 28(1): 73–78.
6. Рекалов Д.Г. (2012) Ранний ревматоидный артрит: клинико-диагностические маркеры и суставная деструкция. Запорож. мед. журн., 3: 119–121.
7. Taylor P.C., Lee Y.C., Fleischmann R. (2019) Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. J. Clin. Med, 8(6): E831. DOI: 10.3390/jcm8060831.
8. Benson R., Zhao S.S., Goodson N. (2020) Biologic monotherapy in the biologic naïve patient with rheumatoid arthritis (RA): results from an observational study. Rheumatol Int. DOI: 10.1007/s00296-020-04531-6.
9. Wang Z., Bao H.W., Ji Y. (2020) A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. Medicine (Baltimore), 99(8): 19193. DOI: 10.1097/MD.00000000000019193.
10. Takeuchi T., Tanaka Y., Higashitani C. (2020) A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, ASP1707, in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. Mod. Rheumatol., 20: 1–20. DOI: 10.1080/14397595.2020.1733214.
11. Park S.H., Han X., Lobo F. (2020) A budget impact analysis for making treatment decisions based on anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) testing in rheumatoid arthritis. J. Med. Econ., 19: 1. DOI: 10.1080/13696998.2020.1732991.

КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д.Г. Рекалов, Р.Л. Кулинич, А.В. Прыткова

Запорожский государственный
медицинский университет

Резюме. Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов, в том числе и почек. Данных о ренопротективных свойствах базисных препаратов мало, полученные результаты неоднозначны. **Цель исследования:** изучение ренопротективного потенциала препаратов базисной терапии у больных ранним ревматоидным артритом (rPA). **Материал и методы исследования.** Случайным образом сформирована когорта из 35 пациентов с rPA, которые путем рандомизации были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 получала метотрексат (23 человека, 7,5–10 мг/нед) и 2 — тоцилизумаб и метотрексат (12 человек). **Результаты исследования.** На фоне проводимой терапии тоцилизумабом положительный клинический эффект наблюдался у всех пациентов. Он проявлялся выраженной редукцией суставного синдрома. Пациенты отме-

чали уменьшение времени утренней скованности, интенсивности болевого синдрома, уменьшение количества болезненных и отекающих суставов, а также увеличение объема движений в них (что подтверждено также при объективном осмотре). Индекс активности заболевания по DAS-28 однонаправленно снижался как при применении метотрексата, так и при терапии пациентов с рРА тоцилизумабом. Изучение параметров, характеризующих интенсивность болевого синдрома (по ВАШ) и функциональную недостаточность (по опроснику HAQ) у обследованных лиц с рРА на фоне различных протоколов лечения свидетельствует о хорошей положительной динамике в обеих когортах пациентов со статистически достоверным преобладанием эффективности препарата тоцилизумаб по сравнению с группой метотрексата. Также проведенное лечение существенно статистически достоверно ($p < 0,05$) повысило функциональный почечный резерв пациентов — на 45,11 и 175,76% в группах метотрексата и тоцилизумаба соответственно, что свидетельствует о значительном улучшении почечного резерва фильтрации в ходе терапии данной патологии суставов. Сохранение функционального почечного резерва наблюдается через 3 мес терапии пациентов с рРА тоцилизумабом — на 78,03% выше, чем в подгруппе 1, получавшей метотрексат. **Выводы.** Терапия тоцилизумабом, кроме достоверного клинического эффекта, характеризовалась высокой нефропротективной активностью. Так, уменьшение экскреции микропротеинов с мочой составило 84,80 и 70,83% для микроальбумина и β_2 -микроглобулина соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом наблюдалось статистически значимое повышение резервной фильтрационной функции почек (прирост фильтрационного почечного резерва составил 175,76%; $p < 0,01$) без снижения исходного уровня клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, тоцилизумаб, метотрексат, функциональный почечный резерв, скорость клубочковой фильтрации, визуальная аналоговая шкала.

CLINICAL AND NEPHROPROTECTIVE ACTIVITY OF BASIC THERAPY DRUGS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

D.G. Rekalov, R.L. Kulynych, G.V. Prytkova

Zaporizhzhya State Medical University

Abstract. Relevance. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic damage of internal organs, including the kidney. There are few data regarding the

renoprotective properties of basic drugs, and the results are ambiguous. **Objective:** to study the nephroprotective potential of basic therapy drugs in patients with early rheumatoid arthritis (eRA). **Material and research methods.** A cohort of 35 patients with eRA was randomly formed and divided into 2 subgroups: 1-st subgroup received methotrexate (23 people, 7.5–10 mg/week) and 2-nd subgroup — tocilizumab and methotrexate (12 people). **The results of the study.** Against the background of the ongoing tocilizumab therapy, a positive clinical effect was observed in all patients. It was manifested by a pronounced reduction of the articular syndrome. Patients noted a decrease in the time of morning stiffness, the intensity of the pain syndrome, a decrease in the number of painful and swollen joints, and an increase in the range of motion in them (which was also confirmed by an objective examination). The DAS-28 disease activity index decreased unidirectionally with both methotrexate and tocilizumab treatment patients with eRA. The study of parameters characterizing the intensity of the pain syndrome (according to visual analogue scale (VAS)) and functional insufficiency (according to the HAQ questionnaire) in the examined patients with eRA against the background of various treatment protocols indicates good positive dynamics in both cohorts of patients with a statistically significant predominance of the efficacy of tocilizumab compared with the group methotrexate. Also, the treatment significantly statistically ($p < 0.05$) increased the functional renal reserve of patients — by 45.11 and 175.76% in the methotrexate and tocilizumab groups, respectively, which indicates a significant improvement in the renal filtration reserve during treatment of this joint pathology. Preservation of functional renal reserve is observed after 3 months of the treatment of patients with eRA by tocilizumab is 78.03% higher than in the first subgroup receiving methotrexate. **Conclusions.** The therapy with tocilizumab, in addition to a reliable clinical effect, was characterized by high nephroprotective activity. Thus, the decrease in urinary microprotein excretion were 84.80% and 70.83% for microalbumin and β_2 -microglobulin, respectively ($p < 0.05$). At the same time, there was a statistically significant increase in the reserve filtration function of the kidneys (increase in the filtration renal reserve was 175.76%, $p < 0.01$) without a decrease in the initial level of glomerular filtration according to the clearance of endogenous creatinine.

Key words: early rheumatoid arthritis, tocilizumab, methotrexate, functional renal reserve, glomerular filtration rate, visual analogue scale.

Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович
69035, Запоріжжя, просп. Маяковського, 26
Запорізький державний медичний університет
E-mail: direc@bigmir.net