

ПІРИДИНОЛІН ЯК МАРКЕР АНТИДЕСТРУКТИВНОЇ ДІЇ БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ПСОРІАТИЧНИЙ АРТРИТ

Яременко О.Б.¹, Федьков Д.Л.¹, Яременко К.М.²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

² Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Резюме. В роботі вивчено вплив 3-місячного курсу лікування лефлуномідом як монотерапії та в складі комбінованої базисної терапії на рівень піридиноліну в сироватці крові у хворих на псоріатичний артрит у співставленні із клініко-лабораторними показниками ефективності терапії. Встановлено, що у хворих, які відповіли на лікування за клінічними (критерії PsARC) та лабораторними даними, рівень піридиноліну вірогідно знизився, чого не спостерігалось у групі не-відповідачів. Це може свідчити про здатність лефлуноміду гальмувати інтенсивність резорбції кісткової тканини. Впровадженню в клінічну практику такого методу оцінки антидеструктивної дії базисних препаратів у хворих із псоріатичним артритом має передувати проведення спеціально організованого дослідження з використанням методів візуалізації кісткової тканини.

Ключові слова: псоріатичний артрит, піридинолін, лефлуномід.

Вступ. Широкий спектр уражень опорно-рухового апарату при псоріатичному артриті (ПсА) – від аксиального ураження хребта, ентезитів, осейтів до запалення синовіальної оболонки та м'яких тканин, що оточують суглоб, неоостеогенезу та виразного остеолізу, з різноманітними комбінаціями будь-яких із цих проявів значно ускладнює інструментальну оцінку ступеня ураження сполучної тканини [12]. До того ж інструментальні ознаки ураження кісток з'являються в середньому лише через 1-2 роки від дебюту ПсА [10], що робить ще важчим завданням оцінку ураження кісткової тканини при короткотермінових спостереженнях. Це має особливе значення для оцінки ефективності вперше призначеної базисної терапії (БТ), коли вплив базисних препаратів (БП) на деструктивні процеси в кістках потрібно оцінити протягом 2-3 місяців лікування для вирішення питання щодо доцільності продовження прийому цих БП. На нашу думку, для вирішення такого завдання можуть використовуватись біохімічні маркери деструкції кісткової тканини, зокрема піридинолін, який міститься в кістках, хрящах та сухожилках [2], однак його основним джерелом у біологічних рідинах організму є кісткова тканина [4]. Сироватковий рівень піридиноліну корелює з кількістю та площею

поверхні остеокластів та остеобластів та сироватковим рівнем остеокальцину [13], який є раннім маркером остеодеструктивних змін у хворих з ПсА [1]. Можливість використання піридиноліну як маркера кісткової резорбції було доведено для хворих на ревматоїдний артрит (РА), у яких зміни його сироваткових рівнів корелюють зі змінами інтенсивності периартикулярного остеопорозу (за результатами рентгівської денситометрії кистей), рентгенографічним прогресуванням, активністю захворювання (за динамікою С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)) [8]. Крім того, в дослідженнях 2009-2011 рр. доведено, що підвищений рівень піридиноліну до початку лікування є предиктором інтенсивнішого рентгенологічного прогресування у хворих з РА, що отримують синтетичні [6] та біологічні БП [7]. Прогностичне значення піридиноліну доведено й для хворих з ПсА – чутливість та специфічність піридиноліну щодо прогнозування відповіді за ACR 20 та DAS 28 у хворих, які отримували голіумаб, виявилась вищою порівняно із СРБ [14]. Ми намагались оцінити антидеструктивну дію лефлуноміду (ЛФ) – одного з рекомендованих небіологічних БП для лікування хворих з ПсА, оскільки відомо, що у хворих на РА ЛФ (на відміну від метотрексату (МТ))

збільшує трансендотеліальну міграцію з периферичної крові в зону запалення мононуклеарів [5], які є попередниками остеокластів. Крім того, описано клінічний випадок, коли під впливом лікування ЛФ у хворого з ПсА протягом 1 року відбулось уповільнення рентгенологічного прогресування та навіть часткова репарація кісткової тканини в ділянці ерозій [3].

Мета – оцінити вплив ЛФ на деструкцію кісткової тканини при короткотерміновому спостереженні у хворих з ПсА шляхом вивчення динаміки сироваткового рівня піридиноліну.

Матеріали і методи. В дослідження було включено 63 хворих на ПсА із залученням периферичних суглобів та 30 хворих на ОА без ознак активного запального процесу та деструкції кісткової тканини (контрольна група для порівняння рівнів піридиноліну). Серед 63 хворих на ПсА було 27 чоловіків і 36 жінок у віці від 21 до 70 років (в середньому – $49,7 \pm 10,7$ року) із тривалістю артриту $8,5 \pm 7,2$ року. Серед хворих на ОА було 14 чоловіків і 16 жінок у віці від 42 до 89 років (у середньому – $60,6 \pm 4,63$ року). Із числа хворих на ПсА було утворено 2 групи: першу групу склали хворі (31 особа), які до початку дослідження не отримували БП, – їм було призначено монотерапію ЛФ; у другу групу увійшли 32 хворих, які отримували МТ ($12,7 \pm 3,0$ мг/тижд.; 19 осіб) з фолієвою кислотою чи сульфасалазин (СС), (2000 мг/добу; 13 осіб) з недостатнім лікувальним ефектом (збереження чи рецидивування клінічно очевидних синовітів, дактилітів, ентезопатій, залучення в процес нових суглобів) – їм було призначено ЛФ на додаток до МТ чи СС (група комбінованої БТ (КБТ)). Тривалість безперервного прийому СС становила від 9 місяців до 5 років (у середньому – $28,8 \pm 18,4$ міс.), МТ – від 6 місяців до 7 років (у середньому – $34,8 \pm 20,5$ міс.).

3-місячний курс лікування ЛФ завершили 30 хворих у групі монотерапії та 30 – у групі КБТ, 3 хворих протягом першого місяця припинили прийом БП через розвиток побічних ефектів. Обстеження включало оцінку динаміки рахунку болючих (із 76, макс. 228 балів) і набряклих суглобів (із 74, макс. 222 бали), тривалості ран-

кової скутості, оцінок за ВАШ та шкалою Likert, функціональної здатності хворих за індексом HAQ, ШОЕ, рівнів у сироватці крові СРБ та піридиноліну (нмоль/л). Обчислювали критерії відповіді на лікування за PsARC (критерії ACR, модифіковані для ПсА), величинами індексів DAS (ШОЕ) та DAS (СРБ). Для визначення вірогідності змін показників між окремими візитами використовували метод різниць з обробкою отриманих даних методами параметричної статистики (t-критерій Ст'юдента). Для визначення вірогідності різниці вихідних значень показників між підгрупами хворих, що відповіли чи не відповіли на лікування за критеріями PsARC, застосовували тест Вальда-Вольфовиця.

Результати та обговорення. Середні значення сироваткових рівнів піридиноліну у хворих з ОА ($2,48 \pm 0,58$ нмоль/л) та ПсА ($2,10 \pm 0,63$ нмоль/л) до початку лікування вірогідно не відрізнялись. Тенденція до більш високого рівня піридиноліну у хворих з ОА може бути обумовлена віковими особливостями метаболізму кісткової тканини, оскільки середній вік хворих з ОА ($60,6 \pm 15,4$ років) був вищим порівняно із хворими на ПсА ($49,7 \pm 10,7$ років).

Через 12 тиж. лікування ЛФ у загальній когорті хворих з ПсА відбулось вірогідне зниження рівня піридиноліну на 8,61% (табл. 1), що свідчить про здатність препарату гальмувати резорбцію кісткової тканини.

Позитивна динаміка рівня піридиноліну супроводжувалась вірогідним зменшенням більш ніж на третину індексу HAQ та DAS (ШОЕ), при цьому кількість набряклих і болючих суглобів знизилась відповідно на 72,6% і 63,1%, а тривалість ранкової скутості скоротилась майже втричі.

Зміни клініко-лабораторних показників через 12 тиж. у групі монотерапії були в цілому співставними з результатами єдиного рандомізованого багатоцентрового дослідження [9], в якому у хворих, що протягом 24 тиж. приймали ЛФ, спостерігали вірогідно кращу порівняно із плацебо динаміку зниження рахунку болючих та припухлих суглобів ($-9,1 \pm 21,0$ проти $-4,6 \pm 19,6$ у групі плацебо та $-6,8 \pm 16,8$ проти $-4,2 \pm 13,6$ відповідно), рівня СРБ ($-7,9 \pm 20,8$ мг/дл

Таблиця 1. Зміни основних клініко-лабораторних показників через 12 тиж. лікування в групах КБТ та монотерапії ЛФ (M±σ різниць абсолютних значень)

Показник	Монотерапія	КБТ	Загалом
Болючі суглоби	-21,5±25,5**	-28,7±29,6**	-25,1±27,6**
Набряклі суглоби	-6,33±7,67**	-12,3±11,1**§	-9,30±9,93**
HAQ	-0,38±0,45**	-0,26±0,34**	-0,32±0,40**
ШОЕ, мм/год	-2,70±7,35	-3,80±10,2*	-3,25±8,81**
СРБ, мг/л	-1,36±3,52*	-1,35±4,17	-1,35±3,83**
Піридинолін, нмоль/л	-0,17±0,35**	-0,18±0,28**	-0,18±0,31**
DAS (ШОЕ)	-1,08±0,70**	-1,52±1,08**§	-1,30±0,93**
DAS (СРБ)	-1,06±0,66**	-1,50±1,06**§	-1,28±0,90**

Примітки: * p<0,05, ** p<0,01 – вірогідність змін порівняно з вихідними значеннями; § p<0,05 – порівняно з монотерапією.

проти -0,1±14,6 мг/дл) та індексу HAQ (-0,19±0,51 проти -0,05±0,46). Однак ефективність ЛФ у складі КБТ у контрольованих клінічних дослідженнях не вивчали.

Як видно з табл. 1, у нашому дослідженні вплив ЛФ на клініко-лабораторну активність артриту виявився вищим у групі КБТ порівняно із хворими, що отримували ЛФ як монотерапію. Однак, незважаючи на кращу відповідь на лікування (за динамікою DAS (ШОЕ), DAS (СРБ) та рахунку болючих суглобів) у групі КБТ порівняно з монотерапією, антидеструктивна дія БТ щодо кісткової тканини в обох групах не відрізнялась. Це може свідчити про те, що основним препаратом, який обумовлював антирезорбтивний ефект КБТ, був саме ЛФ. МТ та СС або вичерпали свій антидеструктивний потенціал на початку лікування, або не демонстрували його взагалі. Літературних даних щодо змін рівня піриди-

ноліну під впливом МТ та СС у хворих на ПсА нами не знайдено.

Результати аналізу змін основних клініко-лабораторних показників у групах хворих, які відповідали (n=39) чи не відповідали на лікування ЛФ за критерієм PsARC (n=21) (табл. 2), свідчать про вірогідне зниження рівнів усіх лабораторних параметрів у групі «відповідачів» (ШОЕ знизилась на 20,6%, СРБ – на 11%, піридинолін – на 10,9%), що супроводжувалось високо вірогідними змінами основних клінічних показників у цій групі: зменшилась кількість набряклих і болючих суглобів – відповідно на 72,6% і 63,1%, значно покращилась функціональна здатність хворих – індекс HAQ знизився на 37,8%. Також знизились величини індексів активності захворювання DAS (ШОЕ) та DAS (СРБ) – відповідно на 38,2% і 10,7%.

У хворих, у яких відповідь на лікування не задовольняла критерії PsARC, серед лабораторних показників суттєво знизився

Таблиця 2. Динаміка основних клініко-лабораторних показників у групах хворих на ПсА, які відповідали чи не відповідали на лікування ЛФ за критерієм PsARC (M±σ)

Показники	Невідповідачі		Відповідачі	
	До лікування	12-й тиж.	До лікування	12-й тиж.
Болючі суглоби	31,3±15,1	27,7±18,0	58,0±32,5 [#]	21,4±19,3**§§
Набряклі суглоби	8,67±5,82	5,86±4,88*	17,6±12,5 [#]	4,82±5,45**§
ШОЕ, мм/год	22,3±14,4	21,2±12,3	21,4±10,3	17,0±7,61*
DAS (ШОЕ)	3,74±0,70	3,25±0,82*	4,58±0,94 [#]	2,83±0,85**§
СРБ, мг/л	9,39±4,71	7,52±4,04**	10,1±4,14 [#]	9,00±4,05*
DAS (СРБ)	3,61±0,61	3,09±0,80*	4,44±0,92 [#]	2,75±0,84**§
HAQ	0,89±0,48	0,83±0,52	1,19±0,50	0,74±0,51**§§
Піридинолін, нмоль/л	1,96±0,56	1,89±0,46	2,11±0,67 [#]	1,88±0,65**§

Примітки: [#] p<0,01 вихідні значення порівняно із групою невідповідачів; * p<0,05, ** p<0,01 – порівняно з вихідними значеннями; § p<0,05, §§ p<0,01 – порівняно із групою невідповідачів.

лише рівень СРБ (на 19,9%). Деяке зниження рівня піридиноліну в цій групі в кількісному відношенні було значно меншим (на 3,6%, $p > 0,05$), ніж у «відповідачів» (10,9%). Вірогідної різниці в динаміці ШОЕ та СРБ між групами «невідповідачів» і «відповідачів» не зареєстровано.

З одного боку, вірогідне зниження рівня піридиноліну в групі „відповідачів” за PsARC підтверджує здатність ЛФ уже протягом перших 3 місяців лікування уповільнювати швидкість кісткової деструкції у хворих з ПсА. З іншого боку, відсутність суттєвих змін цього показника у хворих без значущої клінічної відповіді є доказом того, що динаміка рівня піридиноліну в загальній когорті хворих обумовлена не фармакологічними властивостями ЛФ чи випадковими чинниками, а дійсно пов'язана з активністю запально-деструктивного процесу в суглобах.

Отримані результати дають підстави припустити можливість використання рівня піридиноліну як маркера остеодеструкції у хворих з ПсА. Зв'язок рівня піридиноліну зі змінами показників інструментальних методів дослідження кісткової тканини вже вивчено у хворих з РА. Так, підвищення рівня піридиноліну дозволяє прогнозувати розвиток ерозій кісток протягом 2 років у хворих з дуже раннім РА, при цьому інші біохімічні маркери (в т.ч. дезоксипіридинолін, С-термінальна телопептидаза колагену I та II типів та маркер синтезу хрящової тканини – глікопротеїн 39) не мають прогностичної значущості [11]. Але, незважаючи на достатньо високу інформативність біохімічних маркерів кісткової деструкції при РА, досвід їх використання у хворих з ПсА залишається незначним. Тому впровадженню в лікарську практику такого методу оцінки кісткової деструкції у хворих з ПсА має передувати проведення спеціально організованого контрольованого дослідження зі співставленням динаміки рівня піридиноліну та змін результатів візуалізаційних методів дослідження залучених (а можливо – і клінічно інтактних) суглобів (наприклад, комп'ютерна томографія

з високою роздільною здатністю) в процесі проведення БТ.

Висновки. ЛФ уже протягом перших 3 місяців лікування знижує інтенсивність резорбції кісткової тканини у хворих з ПсА, про що свідчить зниження рівня піридиноліну в сироватці крові на 8,7% у загальній когорті хворих та на 10,9% – у хворих, що відповіли на лікування за критерієм PsARC. Вплив ЛФ на процеси деструкції кісткової тканини не збільшується при його додаванні до раніше недостатньо ефективних метотрексату чи сульфасалазину.

Література

1. Магомедов С., Бурьянов А.А., Кваша В.П., Кузуб Т.А. Биохимические критерии состояния костной ткани при исследовании сыворотки крови больных псориатическим артритом // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – №2. – С. 35–39.
2. Поворознюк В.В., Мартинюк Л.П. Ренальна остео-дистрофія // Здоров'я України. – 2007. – №20. – С. 30–31.
3. Cuchacovich M., Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol.61. – P. 942–943.
4. Gallop P.M., Blumenfeld O.O., Seifter S. Structure and metabolism of connective tissue proteins // Annual Review of Biochemistry. – 1972. – Vol. 41 (1). – P. 617–672.
5. Grisar J., Aringer M., Kyller M.D. et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol.63. – P. 1632–1637.
6. Hashimoto J., Garnero P., van der Heijde D. et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs // Mod. Rheumatol. – 2009. – Vol.19. – P. 273–282.
7. Hashimoto J., Garnero P., van der Heijde D. et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study // Mod. Rheumatol. – 2011. – Vol.21. – P. 10–15.
8. Jensen T., Klarlund M., Hansen M. et al. Danisit TIRA Group. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome // J. Rheumatol. – 2004. – Vol.31. – P. 1698–1708.
9. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy

and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol.50 (6). – P. 1939–1950.

10. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience // *Rheumatology.* – 2003. – Vol.42. – P. 1460–1468.
11. Le Loet X., Brazier M., Mejjad O. et al. Serum IgA rheumatoid factor and pyridinoline in very early arthritis as predictors of erosion(s) at two years: a simple model of prediction from a conservatively treated community-based inception cohort // *Arthritis Care & Res.* – 2010. – Vol.62. – P. 1739–1747.
12. Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P. et al. Psoriatic arthritis. In: *Oxford textbook of rheumatology* // 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. – 2004. – P. 766–778.
13. Ureña P., Ferreira A., Kung V. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients // *JBMR.* – 1995. – Vol.10, №6. – P. 932–939.
14. Wagner C.L., Visvanathan S., Elashoff M. et al. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – doi:10.1136/annrheumdis-201697.

PYRIDINOLINE AS A MARKER OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS ANTI-DESTRUCTIVE ACTION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Yaremenko O.B., Fedkov D.L., Yaremenko K.M.

Summary. In work studied the effect of 3-month course of leflunomide treatment as monotherapy and in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs for pyridinoline level in the serum of patients with psoriatic arthritis in comparison with clinical and laboratory parameters of therapy effectiveness. Found that patients responded to treatment by clinical (PsARC criteria) and laboratory indicators had the significant decrease of pyridinoline level, which was not observed in non-responders group. This may reflect the ability of leflunomide to inhibit the intensity of bone resorption. Implementation of this method of estimation of disease-modifying antirheumatic drugs with anti-destructive action in patients with psoriatic arthritis into clinical practice should be preceded by specially organized research using bone imaging techniques.

Keywords: psoriatic arthritis, pyridinoline, leflunomide.