УДК 616.72-002.77-085-07

Динаміка показників запальної реакції у хворих на ревматоїдний артрит під впливом різних видів лікування

О.М. Гиріна, В.С. Пехенько, Н.М. Горобець
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У дослідженні було вивчено вплив трьох різних методів лікування хворих з ревматоїдним артритом (РА) на показники запалення. У дослідженні брали участь 89 хворих на РА, що були розподілені на три групи залежно від виду лікування, та 20 здорових осіб. Було встановлено, що показники запальної реакції зменшуються більшою мірою в групі пацієнтів, що отримували лікування комбінованою терапією метотрексатом та Ремікейдом, меншою мірою показники знизились у групі, що отримувала тільки метотрексат, і майже не змінилися у групі, що отримувала мелоксикам.
Ключові слова: *ревматоїдний артрит, показники запальної реакції, С-реактивний білок, ревматоїдний фактор, антистрептолізин-О.*

Ревматоїдний артрит (РА) – значно поширене автоімунне захворювання невідомої етіології, що характеризується симетричним ерозивним синовіїтом, деструкцією хрящової і кісткової тканини, а також широким спектром системних проявів. У більшості випадків РА має хронічний перебіг і, в разі відсутності своєчасної адекватної терапії, призводить до деструкції, деформації та порушення функції суглобів, істотного зниження якості життя, інвалідизації та передчасної смерті [1, 12].

РА становить серйозну соціально-економічну проблему, що пов'язано з його значною поширеністю, несприятливим прогнозом, а також необхідністю тривалого (а нерідко – постійного) вживання лікарських препаратів, зазвичай в різних комбінаціях. Крім того, частина хворих на РА потребує різних ортопедичних втручань [4].

За даними різних дослідницьких груп, на РА хворіють 0,5–2,5% дорослого населення. РА може виникати в дитячому віці (ювенільний РА), але найбільш часто вік початку захворювання складає 52±15 року. Серед осіб молодше 35 років поширеність РА – 0,38%, а у віці понад 55 років – 1,4%. Жінки хворіють частіше за чоловіків – 2–3 : 1. Високу частоту розвитку РА відзначають у родичів першого ступеня споріднення (3,5%), особливо в осіб жіночої статі (5,1%) [7].

Останні два десятиліття ознаменувалися значними досягненнями у вивченні патофізіології та лікуванні РА. Призначення на ранніх етапах захворювання (у перші три місяці) хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАП) в адекватних дозах дозволяє у багатьох випадках успішно контролювати активність захворювання, запобігати або сповільнювати розвиток ерозивних процесів. Великим досягненням стало створення та впровадження в клінічну практику лікування РА так званих біологічних агентів – медичних препаратів, отриманих методом генної інженерії, мішенями для яких є ключові прозапальні цитокіни, їхні рецептори та імунокомпетентні клітини. Ці препарати надають можливість застосовувати низькі дози глюкокортикоїдів як для контролю активності захворювання, так і для сповільнення прогресування суглобових уражень [2, 3, 5, 9–11, 13].

Мета дослідження: визначити активність показників запальної реакції у хворих на РА та вплив різних видів лікування на ці показники в процесі терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 89 осіб з РА.

Серед усіх обстежених було 64 жінки та 25 чоловіків (72% та 28% відповідно) віком від 30 до 65 років (середній вік 44,22±6,86 року).

Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводились на кафедрі загальної практики (сімейної меди-

Таблиця 1

Діагностичні критерії РА (ACR/EULAR, 2010)

Критерії	Характеристика	Бали
А. Ураження суглобів	1 великий суглоб	0
	2–10 великих суглобів	1
	1–3 дрібних суглоби (із чи без залучення великих)	2
	4–10 дрібних суглобів (із чи без залучення великих)	3
	>10 суглобів (+ хоча б 1 дрібний)	4
В. Серологічний тест	Негативні РФ та АЦЦП	0
	Слабо+ тести на РФ та АЦП	1
	Високо+ тести на РФ та АЦП	2
С. Маркери гострої фази запалення	Нормальні С-реактивний білок та ШОЕ	0
	Анормальні С-реактивний білок та ШОЕ	1
D. Тривалість симптомів	< 6 тиж	0
	≥6 тиж	1

Примітка: наявність 6 із 10 балів свідчить про наявність РА.

Таблиця 2

Розподіл хворих на групи за рентгенологічною стадією за Штайнброкером

Рентгенологічна стадія	I група, n=27	II група, n=30	III група, n=32
I	2	3	7
II	13	15	14
III	9	7	8
IV	3	5	3

Таблиця 3

Показники вмісту деяких показників запальної реакції у хворих першої групи, M±m, n=27

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження			Показники здорових осіб, n=20
		До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	
CRP	мг/л	12,21±0,9 *	3,39±0,12*	0,67±0,3	0,75±0,20
РФ	МО/мл	45,4±0,45*	22,7±0,57*	16,56±0,63	14,0±0,72
АСЛ-О	МО/мл	300,0 ±6,7	193,2±7,4	194,5±5,9	195,0±5,1

Примітка: * – вірогідність порівняння з показниками здорових осіб (p<0,05).

цини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Поліклініки № 2 Шевченківського району м. Києва, наукової біохімічної лабораторії Центру термальних пошкоджень та пластичної хірургії м. Києва.

Діагноз «ревматоїдний артрит» був встановлений на основі діагностичних критеріїв (табл. 1) РА (ACR/EULAR, 2010) та критеріїв, що були прийняті Американським коледжем ревматологів ACR (1987 р.):

– Ранкова скутість тривалістю мінімум 1 год.

– Припухлість м'яких тканин.

– Артрит кісток, артрит 3 та більше суглобів – проксимальних міжфалангових, п'ястково-фалангових або променево-зап'ясткових суглобів.

– Симетричний артрит, одномоментне залучення однакових суглобових зон на обох половинах тіла.

– Ревматоїдні вузлики, підшкірні вузли над кістковими виступами на розгинальних сторонах чи поблизу суглобів.

– Ревматоїдний фактор сироватки крові.

– Характерні рентгенологічні зміни: навколосуглобовий остеопороз та / або ерозії в уражених суглобах.

Пацієнтам проводили рентгенографію кистей з подальшим оцінюванням рентгенологічної стадії РА за Штайнброкером (табл. 2):

I – навколосуглобовий остеопороз;

II – остеопороз та звуження суглобової щілини, можуть бути поодинокі ерозії;

III – ознаки попередньої стадії, множинні ерозії та підвивихи в суглобах;

IV – ознаки попередньої стадії та кістковий анкілоз.

Під час аналізу ренгенограм було встановлено, що у всіх групах була найбільша кількість пацієнтів з II рентгенологічною стадією.

У всіх хворих досліджували динаміку змін деяких показників, які характеризують вираженість запальної реакції, а саме вміст С-реактивного білку (CRP), ревматоїдного фактора (РФ) та антистрептолізину-О (АСЛ-О).

CRP – негліколізований білок, який є активатором гострої фази, що швидко підвищується, але не специфічно, а як реакція на пошкодження тканин і запалення, будучи більш чутливим і оперативним показником, ніж ШОЕ. CRP є прозапальним «тригером», оскільки стимулює моноцитарне вироблення IL-1, IL-6 та TNF-α [6].

РФ – це гетерогенна група автоантитіл до антигенних детермінант Fc-області IgG-молекул, які утворюють IgG-антикомплекси у кровотоці або синовіальній рідині. Вони, як правило, є антитілами типу IgM, але можуть бути і типу IgG і IgA. Сироватковий рівень РФ підвищується більш ніж на 70% у хворих на РА, відіграючи важливу роль у формуванні позасуглобової симптоматики. РФ з'являється задовго до початку захворювання і іноді випереджає клінічні прояви захворювання на кілька років [8].

Стрептолізин є гемолізином, продукується стрептококами групи А. У інфікованих пацієнтів стрептолізин виступає в якості антигену, на який в організмі виникає специфічний вид гуморальної реакції – вироблення антистрептолізину-О (АСЛ-О). АСЛ-О є лабораторним критерієм ревматизму. Підвищення цього показника свідчить про сенсибілізацію організму до стрептококових антигенів. Титр АСЛ-О може бути підвищений і у здорових носіїв стрептокока.

Усі хворі були розподілені на 3 групи залежно від виду лікування РА:

До першої групи увійшли 27 пацієнта, у яких був визначений найвищий ступінь активності РА (при значеннях DAS 28 >5,1) і які отримували комбіновану терапію: метотрексат у дозі 10 мг/тиж та Ремікейд у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно за схемою: 0–2–6–8-й тиждень, а далі кожні 8 тиж протягом строку спостереження.

Другу групу склали 30 пацієнтів з помірним ступенем активності РА (індекс DAS 28 >3,2 та <5,1), які отримували весь період спостереження метотрексат в дозі 10 мг/тиж.

Третю групу було сформовано з 32 пацієнтів з найменшим ступенем активності РА (при DAS 28 <3,2), які отримували НПЗП (мелоксикам в дозі 10 мг/добу).

Спостереження за хворими тривало протягом 6 міс. Порівняння результатів проводили тричі: до початку лікування, через 3 міс та через 6 міс від початку лікування.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб віком від 30 до 65 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих першої групи (табл. 3) на початку дослідження встановлено підвищення рівня CRP по відношенню до значень здорових осіб у 16,28 разу (p<0,05), підвищення вмісту РФ по відношенню до значень здорових осіб у 3,24 разу (p<0,05) та підвищення АСЛ-О на 53,84% (p<0,05) по відношенню до значень здорових осіб.

При визначенні досліджуваних показників через три місяці від початку лікування встановлено зниження рівня CRP відносно вихідних значень у 3,6 разу (p<0,05), при цьому його рівень відносно значень у здорових осіб залишався вищим у 4,52 разу (p<0,05). При визначенні вмісту РФ у ці строки дослідження встановлено його зниження відносно вихідних показників в 2,0 разу (p<0,05), однак вони переви-

Таблиця 4

Показники лабораторних критеріїв запальної реакції у хворих другої групи, M±m, n=30

Досліджувані	Одиниці виміру	Термін дослідження			Показники здорових осіб, n=20
		До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	
CRP	мг/л	6,12±0,80*	4,01±0,34*	2,2±1,7*	0,75±0,20
РФ	МО/мл	37,4±0,67*	23,82±0,56	21,98±0,72	14,0±0,72
АСЛ-О	МО/мл	272,0±6,4*	245,1±6,7*	200,2±7,1	195,0±5,1

Примітка: *– вірогідність порівняння з показниками здорових осіб (p<0,05).

Таблиця 5

Показники вмісту деяких показників запальної реакції у хворих третьої групи, M±m, n=32

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження			Показники здорових осіб, n=20
		До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	
CRP	мг/л	7,56±0,67 *	6,42±0,56*	6,12±0,62*	0,75±0,20
РФ	МО/мл	26,7 ±0,51*	25,92±0,72*	23,78±0,84*	14,0±0,72
АСЛ-О	МО/мл	283,0±10,2*	267,1±12,5*	226,2±10,1*	195,0±5,1

Примітка: * – вірогідно порівняно з показниками здорових осіб (p<0,05).

щували значення здорових осіб в 1,62 разу (p<0,05). Вміст АСЛ-О в результаті лікування знизився в 1,6 разу і його показники наблизились до показників здорових осіб.

Через шість місяців від початку лікування встановлено подальше зниження вмісту CRP відносно вихідних значень в 5,0 разу (p<0,05) та наближення його рівня до показників здорових осіб. Вміст РФ у хворих цієї групи знизився по відношенню до вихідних показників в 1,37 разу (p<0,05). Показники АСЛ-О за наступний термін майже не змінились і залишались в межах показників здорових осіб.

Під час дослідження хворих другої групи до початку лікування (табл. 4) встановлено підвищення вмісту CRP по відношенню до значень здорових осіб в 8,16 разу (p<0,05), підвищення вмісту РФ по відношенню до значень здорових осіб – в 2,67 разу (p<0,05), вмісту АСЛ-О – в 1,39 разу (p<0,05).

Через три місяці від початку лікування нами встановлено зниження вмісту CRP відносно вихідних значень на 52,61% (p<0,05), однак ці значення перевищували референтні в 5,34 разу (p<0,05). Установлено також зниження вмісту РФ по відношенню до вихідних значень на 36,31% (p<0,05) при підвищенні їх відносно здорових осіб в 1,43 разу (p<0,05). Показники вмісту АСЛ-О були вище значень у здорових осіб в 1,25 разу (p<0,05), при цьому відзначали незначне зменшення їх відносно вихідних значень на 10,09%.

На шостому місяці дослідження встановлено подальше зниження вмісту CRP відносно вихідних значень у 2,82 разу (p<0,05) при підвищенні по відношенню до значень здорових осіб у 2,93 разу (p<0,05), зниження вмісту РФ по відношенню до значень першого строку дослідження на 41,23% (p<0,05), але перевищення значень здорових осіб на 38,57% (p<0,05). Вміст АСЛ-О в ці строки дослідження знизився відносно вихідних значень на 35,86% (p<0,05) і майже наблизився до показників здорових осіб.

У процесі дослідження встановлено, що у хворих третьої групи (табл. 5) до початку лікування показники вмісту CRP були підвищені по відношенню до значень здорових осіб в 10,1 разу (p<0,05), а РФ – в 1,9 разу (p<0,05). Показники АСЛ-О були підвищені відносно значень здорових осіб в 1,45 разу.

Через три місяці лікування встановлено зниження вмісту CRP по відношенню до вихідних значень в 1,18 разу (p<0,05) при підвищенні їх відносно значень здорових осіб у 8,56 разу (p<0,05), зниження вмісту РФ відносно вихідних значень в 1,03 разу при підвищенні їх відносно групи здорових осіб в 1,85 разу (p<0,05). Показники АСЛ-О перевищували значення здорових осіб на 52,35% (p<0,05), при цьому встановлено зниження цих показників відносно вихідних в 1,05 разу.

При третьому дослідженні спостерігалось зниження вмісту CRP відносно вихідних значень на 4,9% (p<0,05), при цьому ці показники перевищували значення здорових осіб у 8,16 разу (p<0,05). Також відзначали зниження вмісту РФ по відношенню до показників у перші строки дослідження в 1,09 разу при підвищенні цих показників відносно групи здорових осіб в 1,7 разу (p<0,05). Відзначали також зниження вмісту АСЛ-О по відношенню до вихідних показників, при цьому ці показники перевищували значення здорових осіб в 1,16 разу (p<0,05).

Як видно з табл. 6, рівень CRP за весь термін дослідження у першій групі знизився у 18,22 разу, у другій групі – у 2,78 разу, у третій – у 1,24 разу.

Вміст РФ за весь термін дослідження знизився у першій групі у 2,7 разу, у другій групі – у 1,7 разу, у третій групі – у 1,12 разу.

Рівень АСЛ-О за весь термін дослідження у першій групі знизився в 1,5 разу, у другій групі – в 1,36 разу, у третій – в 1,25 разу.

Таблиця 6

Порівняння деяких показників запальної реакції у хворих всіх груп залежно від терміну дослідження, M±m, n=89

Група	CRP			РФ			АСЛ-О		
	Термін дослідження								
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
Перша, n=27	12,21±0,9*	3,39±0,12*	0,67±0,3	45,4±0,45*	22,7±0,57*	16,56±0,63	300,0±6,7	193,2±7,4	194,5±5,9
Друга, n=30	6,12±0,80*	4,01±0,34*	2,2±1,7*	37,4±0,67*	23,82±0,56	21,98±0,72	272,0±6,4*	245,1±6,7*	200,2±7,1
Третя, n=32	7,56±0,67*	6,42±0,56*	6,12±0,62*	26,7±0,51*	25,92±0,72*	23,78±0,84*	283,0±10,2*	267,1± 12,5*	226,2± 10,1*

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих з РА відзначається значне підвищення показників вираженості запальної реакції в перші строки дослідження (до початку лікування).

У наступні строки дослідження відзначали, що під впливом лікування у хворих першої та другої груп спостерігається зниження цих показників відносно вихідних значень, що свідчить про зменшення активності запального процесу у пацієнтів цих груп. Дані тенденції були найбільш виражені у хворих першої групи, які отримували комбіновану терапію.

У хворих третьої групи тенденцію до зниження досліджуваних показників визначали лише на третій строк дослідження, при цьому досліджувані показники значно перевищували показники здорових осіб.

Динамика показателей воспалительной реакции у больных ревматоидным артритом под влиянием разных видов лечения

О.Н. Гирина, В.С. Пехенько, Н.М. Горобец

В исследовании было изучено влияние трех разных методов лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА) на показатели воспаления. В исследовании принимали участие 89 больных с РА, которые были распределены на 3 группы в зависимости от вида лечения, и 20 здоровых людей. Было установлено, что показатели воспалительной реакции снижаются в большей мере в группе, которая получала лечение комбинированной терапией метотрексатом и Ремикейдом, в меньшей мере снизились показатели в группе, которая получала лечение только метотрексатом, и почти не изменились в группе, которая получала лечение только мелоксикамом.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, показатели воспалительной реакции, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О.*

Dynamics of inflammatory indicators response in RA patients under the influence of different types of treatment

O.M. Gyrina, V.S. Pekhenko, N.M. Gorobets

In this article, we have studied the effect of three different rheumatoid arthritis treatment methods on patient's inflammation indices. The study involved 89 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, who were divided into 3 groups depending on the type of treatment they were receiving, and 20 healthy individuals.
It was found that the indices of inflammatory response is reduced to a greater extent in the group that received the combined therapy treatment consisting of Methotrexate and Remicade; to a lesser extent inflammatory response indices were impacted in the group that received only Methotrexate treatment. As for the patient's group that received only Meloxicamum treatment, their inflammatory response indices remained almost unchanged.

Key words: *rheumatoid arthritis, indicators of inflammation, C-reactive protein, rheumatoid factor, antistreptolysin-O.*

Сведения об авторах

Гирина Ольга Николаевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 484-08-96

Пехенько Валентина Сергеевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 484-08-96

Горобец Наталия Михайловна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко 13; тел.: (044) 484-08-96

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 24–26.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации // Врачъ. – 2007. – № 1. – С. 38–42.
3. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 20. – С. 1123–1127.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичагова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клин. фарм.терапия. – 2005. – № 1. – С. 72–75.
5. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в практике ревматолога // Тер. архив. – 2005. – № 5. – С. 87–90.
6. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Мед. лит., 2001. – Т. 2. – 576 с.
7. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2001. – 272 с.
8. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. – К.: Книга плюс, 2006. – 680 с.
9. Тер-Вартаньян С.Х. Арава (лефлуномид) – модифицирующая терапия при ревматоидном артрите // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 1. – С. 44–47.
10. Fleischmann R.M., Cohen S.B., Moreland L.W. et al. Methotrexate dosage reduction in patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with infliximab: the Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering (iRAMT) trial // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1181–1190.
11. Franklin J.P., Simmons D.P.M., Silman A.J. Risk of lymphoma in patients with RA treated with anti-TNF-a agents // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 657–659.
12. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // Rheum. Dis. Clin. North Amer. – 2001. – Vol. 27. – P. 269–281.
13. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. – 2004. – № 10. – P. 28.

Статья поступила в редакцию 24.10.2014