

АСОЦІАЦІЯ СЕРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ З ЧАСТОТОЮ ДОСЯГНЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ТА РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ РЕМІСІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Яременко О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>
Микитенко Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

o.b.iaremenko@gmail.com

Актуальність. Досягнення ремісії є однією з основних цілей у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит (РА). Одним з визначальних предикторів перебігу захворювання, згідно літературних джерел, є серологічний варіант РА. Однак в наукових публікаціях зустрічаються суперечливі дані щодо зв'язку наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) і/або ревматоїдного фактору (РФ) та частоти, а також швидкості настання ремісії. Немає в літературі й однозначної думки стосовно впливу титру серологічних маркерів РА (аЦЦП і РФ) на можливість досягнення клінічної та рентгенологічної ремісії на фоні базисного лікування, що спонукало до проведення власного дослідження з метою вивчення цього питання.

Ціль: вивчити взаємозв'язок між наявністю/відсутністю серологічних маркерів РА (аЦЦП, РФ) та частотою і часом настання клінічної та рентгенологічної ремісії РА під впливом лікування традиційними синтетичними базисними препаратами та проаналізувати залежність між титром аЦЦП та РФ та можливістю досягнення ремісії при РА.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 128 пацієнтів. Аналіз активності РА і оцінку досягнення ремісії проводили через 6, 12 і 24 місяці лікування, використовуючи шкалу активності DAS28 та динаміку рентгенологічних змін за шкалою Шарпа-ван дер Хейде.

Результати. Протягом 2-річного спостереження клінічна ремісія спостерігалась втричі частіше в групі хворих, негативних за аЦЦП (у 36,1% в групі аЦЦП-РФ- порівняно з 12,5% в групі аЦЦП+РФ+, $\chi^2=7,74$, $p<0,05$; та у 33,3% в групі аЦЦП-РФ+, достовірна різниця порівняно з аЦЦП+РФ+, $\chi^2=4,55$, $p<0,05$). Рання ремісія (протягом перших 6 місяців лікування) також зустрічалась частіше в групі хворих з відсутністю аЦЦП (відповідно $\chi^2=10,7$, $p<0,01$ та $\chi^2=6,69$, $p<0,05$). Швидкість настання ремісії (частка ранньої в структурі загальної) в чотирьох аналізованих групах достовірно не відрізнялась і складала відповідно 75%, 66,6%, 66,6% та 84,6%. Титр аЦЦП в групі хворих, що досягли ремісії, становив $240,8\pm 38,5$ і достовірно не відрізнявся від такого в групі хворих, активність РА яких перевищувала поріг ремісії ($187,8\pm 13,7$, $p>0,05$). Також не було суттєвої різниці між цими двома групами в титрах РФ: $257,9\pm 233,8$ та $293,2\pm 257,3$, відповідно. Рентгенологічна ремісія досягалась у 46,7% негативних за аЦЦП хворих і лише у 10,6% аЦЦП-позитивних ($p<0,01$). Відсутність в крові РФ також асоціювалась з частішим досягненням рентгенологічної ремісії (у 34,2% хворих) порівняно з РФ-позитивною когортою хворих (у 15,4%, $p<0,05$).

Висновки. Встановлено, що частота досягнення клінічної ремісії, в тому числі ранньої (протягом перших 6 місяців лікування), є втричі вищою у хворих на РА, негативних за аЦЦП. Швидкість настання клінічної ремісії (співвідношення ранньої в структурі загальної) не залежить від серологічного варіанту захворювання: близько двох третин пацієнтів в усіх аналізованих групах досягають ремісії в перше півріччя базисної терапії. Титри основних серологічних маркерів РА (аЦЦП та РФ) в дебюті захворювання не впливають на можливість досягнення клінічної та рентгенологічної ремісії. Рентгенологічна ремісія спостерігається втричі частіше у серонегативних (за аЦЦП чи РФ) хворих. Подвійна серопозитивність має адитивний ефект щодо подальшої суглобової деструкції.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, серологічний варіант, клінічна ремісія, рентгенологічна ремісія, базисна терапія.

Актуальність. Досягнення ремісії є однією з основних цілей у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит (РА) [1, 2]. Серед ключових факторів, що впливають на частоту зниження активності хвороби, в тому числі настання ремісії, визначальне місце посідає серологічний варіант РА в дебюті захворювання [3-7].

Більшість дослідників схиляються до думки, що частота ремісії при РА є вищою у серонегативних пацієнтів [5, 8, 9], однак літературні дані є суперечливими. Зокрема, результати, отримані в дослідженні IMPROVED, свідчили про достовірно нижчу частоту досягнення ремісії у хворих з наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) [10]. Було показано співставні результати лікування у хво-

рих, серонегативних за серопозитивних за обома маркерами захворювання [11]. Разом з тим, інші автори в своїх публікаціях [12, 13] описують вірогідно кращу відповідь аЦЦП-позитивних пацієнтів на лікування метотрексатом (МТ), в тому числі досягнення ремісії, порівняно з плацебо, на відміну від серонегативних хворих, ефективність лікування яких МТ була співставною з плацебо.

В наукових публікаціях не зустрічаємо й єдиної думки щодо зв'язку серологічного варіанту РА з терміном настання клінічної ремісії. Так, є дані, що одночасна присутність аЦЦП та ревматоїдного фактору (РФ) у крові хворих на РА асоціюється з швидшим настанням клінічної ремісії [14]. За даними інших авторів, наявність аЦЦП є предиктором агресивного

перебігу хвороби з більш пізнім зниженням активності РА [15].

Прогностичне значення не лише наявності, але й рівня аЦЦП вивчали у своїх роботах Lindqvist E. та Wevers-de Boer K. зі співавт. [10, 15]. Встановлено прямий корелятивний зв'язок між титром аЦЦП та прогресуванням РА. В роботі Takeuchi Tsutomu зі співавт. [16] дослідники стверджують, що високі титри обох серологічних маркерів (аЦЦП та РФ) в дебюті захворювання асоціюються з гіршою відповіддю на лікування. Інші дослідники такого впливу не підтвердили [17].

Якщо поняття клінічної ремісії асоціюється насамперед з відсутністю синовіту (клінічно та за даними візуалізаційних методів) та нормалізацією гострофазових показників, то під рентгенологічною ремісією розуміють зупинку прогресування структурних ушкоджень суглобів. Згідно результатів міжнародних досліджень, рентгенологічна ремісія досягається значно частіше у серонегативних хворих [18, 19]. Наприклад, дані довготривалого (понад 5 років) спостереження за пацієнтами, що брали участь у дослідженні CIMESTRA, засвідчили, що на фоні 5-річної базисної терапії (БТ) рентгенологічної ремісії досягли 47% хворих [20], переважна більшість яких були аЦЦП-негативними. Так само і за спостереженнями Hetland ML зі співавт. (2019), наявність аЦЦП при РА асоціювалась зі швидким розвитком ерозивної суглобової деструкції та більш рідким настанням ремісії порівняно з серонегативними пацієнтами. За даними інших авторів [19], наявність не лише аЦЦП, але й РФ прискорює рентгенологічне прогресування. Водночас в роботі французьких дослідників [21] відсутність класичних негативних прогностичних факторів РА (РФ та аЦЦП) не асоціювалась з частішим настанням ремісії. Порівняльний аналіз перебігу хвороби залежно від серологічного статусу пацієнтів продемонстрований в 2-річному дослідженні ARCTIC [22]. Автори дійшли висновку, що рентгенологічне прогресування не залежить від серологічного варіанту РА, більше того, у серонегативних хворих час настання ремісії є довшим порівняно з серопозитивними пацієнтами.

Отже, одноставної думки стосовно зв'язку рівня аЦЦП/РФ та частоти й часу настання клінічної та рентгенологічної ремісії на фоні базисного лікування в літературних джерелах немає, що спонукало до проведення власного дослідження з метою вивчення цього питання.

Ціль: вивчити взаємозв'язок між наявністю/відсутністю серологічних маркерів РА (аЦЦП, РФ) та частотою і часом настання клінічної та рентгенологічної ремісії РА під впливом лікування традиційними синтетичними базисними препаратами та проаналізувати залежність між титром аЦЦП та РФ та можливістю досягнення ремісії при РА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнти. В дослідження було включено 128 пацієнтів з РА, які на час включення в дослідження перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987) [23]. Критеріями включення хворих у дослідження були достовірність діагнозу РА; вік хворих на початку захворювання старше 18 років; припинення прийому базисних препаратів, призначених попередньо, не менш, як за 3 місяці до початку дослідження, відсутність внутрішньосуглобових та внутрішньом'язових ін'єкцій пролонгованих глюкокортикоїдів (ГК) не менш, як за місяць до початку дослідження. Не включали хворих з психоемоційними розладами, алкоголізмом, вагітністю і лактацією на період дослідження, з важкими захворюваннями печінки, нирок, легенів та інших органів, які могли суттєво вплинути на фармакодинаміку препаратів та ефективність лікування, а також тих, які не з'явилися на 3 повторні візити (через 6, 12 та 24 місяці).

Дизайн дослідження. Тривалість спостереження складала 2 роки. Аналіз активності РА та оцінку досягнення ремісії проводили через 6, 12 та 24 місяці лікування. На кожному з етапів дослідження здійснювали підрахунок кількості болючих, набряклих суглобів, оцінювали зміни стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, визначали рівень ШОЕ та СРБ, а також активність хвороби за DAS28. Згідно з рекомендаціями EULAR, критерієм клінічної ремісії [24] вважали зниження DAS28 нижче 2,6. Ранньою вважали ремісію, що була досягнута протягом перших 6 місяців терапії; стійкою – ремісію, що зберігалася протягом усього періоду спостереження. Швидкість настання ремісії в різних групах хворих оцінювали шляхом визначення співвідношення частки ранньої ремісії до усіх випадків ремісії в аналізованій період.

Базисне лікування передбачало призначення одного з таких варіантів терапії: МТ (7,5-20 мг/тиждень, в середньому – 11,6±0,29 мг/тиждень, 77 особа), лефлуномід (ЛЕФ) (10-20 мг/добу, в середньому – 19,2±0,28 мг/добу, 18 осіб), сульфасалазин (СС) (2 г/добу, 12 осіб) або гідроксихлорохін (ГХ) в дозі 200-400 мг/добу (4 хворих). Комбіновану БТ (КБТ) (МТ + СС, МТ + ГХ, МТ + ЛЕФ, ЛЕФ + ГХ, ЛЕФ + СС) приймали 17 осіб. До призначення цих базисних препаратів 118 хворих (92,2%) не отримували БТ, у решти хворих її (переважно МТ) було відмінено через розвиток побічних дій за 3 місяці до включення в дослідження. Глюкокортикоїди (ГК) призначали за стандартними показаннями у початкових дозах від 2,5 до 30 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон з подальшим зниженням дози аж до відміни.

Оцінка серологічних маркерів. Титр РФ визначали методом латекс-аглютинації (Humateх, Німеччина). Референтні значення < 20 IU/ml. Рівень аЦЦП у сироватці крові визначали методом імуоферментного аналізу («iEMS» Lab System, Фінляндія) з використанням набору фірми «IBL-Hamburg» (Німеччина). Діагностична межа а-ЦЦП – ≥ 15 U/ml, максимальне значення – ≥ 345 U/ml. Низьким вважали титр РФ нижче 55 IU/ml, високим – понад 160 IU/ml, відповідно, титр аЦЦП < 42 U/ml вважали низьким, > 100 U/ml – високим [16].

Оцінка рентгенологічних змін. Рентгенологічні зміни кистей та стоп до початку дослідження та через 2 роки спостереження здійснювали шляхом кількісного підрахунку (вираженого в балах) за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде [25]. Рентгенологічною ремісією через 2 роки лікування вважали одночасну відсутність збільшення кількості ерозій і ступеня звуження суглобової щілини [26].

Дослідження проводилось відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації та рекомендацій щодо належної клінічної практики та було схвалено відповідними інституційними комісіями з огляду.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку даних проводили за допомогою варіаційної статистики з обчисленням U-критерій Манна-Уїтні для оцінки вірогідності різниці середніх величин; критерію χ^2 , у т.ч. з поправкою Йейтса, для частотних показників, та точним методом Фішера. Демографічні показники та клінічні характеристики описувались як у вигляді відносних показників (%), так і абсолютних значень: медіана (діапазон мінімальних та максимальних значень). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. При використанні критерію χ^2 для оцінки достовірності різниці користувались табличними значеннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік включених пацієнтів складав від 23 до 81 років, тривалість хвороби – $18,4 \pm 3,18$ міс (від 0,5 до 360 міс). Переважали особи жіночої статі (74,2 %). Ранній РА (≤ 2 р.) спостерігався у 81,6 % випадків (95 хворих). У всіх хворих оцінювали показники суглобового статусу, рівні С-реактивного білка (СРБ), РФ та аЦЦП до початку небіологічної БТ. 73 (57,0 %) особи були серопозитивними за РФ, 83 (64,8 %) – за аЦЦП.

Згідно результатів серологічного аналізу, хворі були розподілені на чотири групи: з наявністю аЦЦП та РФ (аЦЦП+РФ+, $n=64$), з наявністю лише одного з маркерів захворювання – аЦЦП (аЦЦП+РФ-, $n=19$) або РФ (аЦЦП-РФ+, $n=9$) та з негативними результатами (аЦЦП-РФ-, $n=36$).

Загальну характеристику хворих, що були включені в аналіз, подано в таблиці 1.

Як видно з таблиці, за віком, статтю, тривалістю РА, активністю хвороби, рентгенологічними змінами

та призначеною терапією достовірних відмінностей між аналізованими групами не було ($p > 0,05$). Спостерігалась тенденція до дещо вищої клінічної активності (за DAS28) у серопозитивних хворих. Асоціацію між наявністю аЦЦП та вищою клініко-лабораторною активністю РА було відзначено і в інших роботах [27, 28, 29, 30].

Протягом 2-річного спостереження клінічної ремісії загалом досягли 27 (21,1 %) хворих, у тому числі раннє досягнення ремісії спостерігалось у 25 (19,5 %), стійкою вона була у 21 (16,4 %) хворих, ремісія наставала швидко у 25 (92,6 % серед осіб, що досягли ремісії) хворих. Параметри ремісії залежно від серологічного статусу представлено на рисунку 1.



Рис.1. Показники клінічної ремісії залежно від серологічного статусу хворих на РА.

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з групою хворих аЦЦП+РФ+;

& – $p < 0,05$ порівняно з групою хворих аЦЦП+РФ-.

Ці дані свідчать про те, що ремісія досягалась втричі частіше в групі хворих, негативних за аЦЦП (у 36,1 % в групі аЦЦП-РФ- порівняно з 12,5 % в групі аЦЦП+РФ+, $\chi^2=7,74$, $p < 0,05$; та у 33,3 % в групі аЦЦП-РФ+ , достовірна різниця порівняно з аЦЦП+РФ+, $\chi^2=4,55$, $p < 0,05$). Рання ремісія також зустрічалась частіше в групі хворих з відсутністю аЦЦП (відповідно $\chi^2=10,7$, $p < 0,01$ та $\chi^2=6,69$, $p < 0,05$). Така ж тенденція зберігалась і при оцінці частоти досягнення стійкої ремісії ($\chi^2=7,32$ та 3,98 у осіб з подвійною серонегативністю порівняно з групами аЦЦП+РФ+ та аЦЦП+РФ- відповідно, $p < 0,05$).

Водночас, швидкість настання ремісії (частота ранньої в структурі загальної ремісії) в чотирьох аналізованих групах достовірно не відрізнялась і складала відповідно 75 %, 66,6 %, 66,6 % та 84,6 %. При узагальненні результатів виявилось, що в об'єднаній групі хворих, позитивних за аЦЦП, відсоток хворих, що досягли ремісії, не відрізнявся від цього показника в об'єднаній групі хворих, негативних за аЦЦП (81,8 % та 81,3 %, відповідно).

Проаналізовано вплив рівня аЦЦП та РФ на частоту настання ремісії. Встановлено, що в групі серопозитивних хворих, які досягли ремісії, титр антитіл до ЦЦП ($240,8 \pm 38,5$) достовірно не відрізнявся від

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

Показники	Групи хворих залежно від серологічного варіанту РА			
	aЦЦП+РФ+ (n=64)	aЦЦП+РФ- (n=19)	aЦЦП-РФ+ (n=9)	aЦЦП-РФ- (n=36)
Жінки, %	78,1	84,2	88,9	86,1
Чоловіки, %	21,9	15,8	11,1	13,9
Вік, роки, медіана (min-max) (M±σ)	50 (28-70) 50,7±10,6	52 (25-69) 50,9±12,7	61 (24-81) 57,6±15,5	56 (23-70) 56,8±9,71
Тривалість РА, місяці, медіана (min-max) (M±σ)	14 (1-120) 19,8±21,7	7,5 (2-30) 15,9±21,1	4 (1-120) 26,7±41,3	8 (0,5-360) 26,2±61,1
DAS28, медіана (min-max) (M±σ)	6,14 (3,52-7,76) 5,99±0,99	6,25 (3,26-8,30) 6,06±1,34	5,20 (3,92-7,06) 5,61±0,99	5,37 (3,23-7,46) 5,41±1,18
SHS, бали, медіана (min-max) (M±σ)	16 (4-124) 14,7±10,9	13 (8-124) 15,3±12,5	22 (6-99) 32,5±35,3	19 (2-50) 20,0±12,1
БТ призначена вперше, % (n)	89	94,7	88,8	91,6
Базисні препарати, %:				
МТ	37	11	6	23
ЛЕФ	10	2	1	5
СС	8	1	0	3
ГХ	1	3	0	0
КБТ	8	2	2	5
ГК перорально, %	76,5	73,6	66,6	61,1
Середня доза ГК, мг/добу, медіана (min-max) (M±σ)	15 (5-30) 13,8±4,75	15 (10-30) 17,5±8,44	10 (7,5-15) 11,5±3,0	10 (7,5-25) 11,8±6,65

цього параметру в групі хворих, активність РА яких перевищувала поріг ремісії (187,8±13,7, p>0,05). Взаємозв'язку між титром РФ та частотою досягнення ремісії нами також не виявлено: аналізований показник склав відповідно 257,9±233,8 та 293,2±257,3 в групах порівняння.

До початку дослідження нами було сформовано підгрупи хворих на РА залежно від титрів РФ та aЦЦП (рис. 2 та 3).

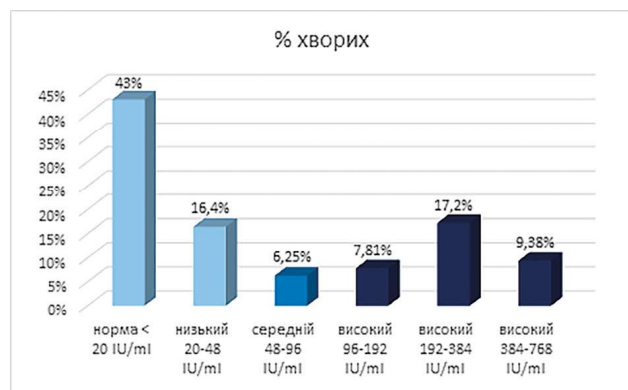


Рис. 2. Розподіл титрів РФ до початку дослідження

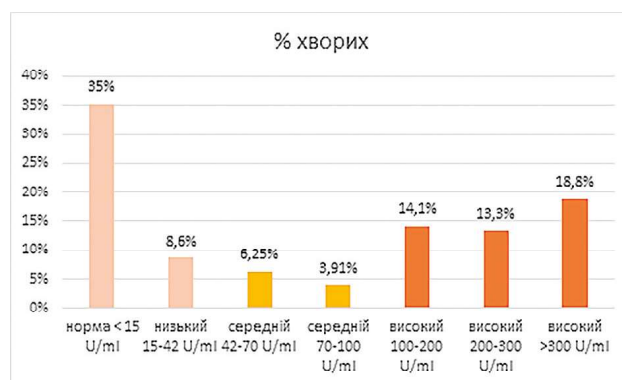


Рис. 3. Розподіл титрів aЦЦП до початку дослідження

Як видно з діаграм, низькі титри РФ та aЦЦП (включаючи показники, що нижче референтних значень) були відповідно у 43 % та 35 % хворих, високі – у 34,4 % та 46,1 % осіб. Вказаний розподіл щодо поняття «низькі» та «високі» титри серологічних маркерів РА зазначені і в науковій роботі Takeuchi T. [16]. Згідно даних автора, відсоток високих рівнів РФ та aЦЦП спостерігався у приблизно такої ж кількості хворих на РА: відповідно у 33 % та 58 % пацієнтів.

Частота досягнення клінічної ремісії у хворих з низьким та високим титрами РФ та аЦЦП

Групи хворих	Досягли ремісії, n (%)	Не досягли ремісії, n (%)
Низькі титри РФ, n=21	5 (23,8)	16 (76,2)
Високі титри РФ, n=45	6 (13,3)	39 (86,7)
Низькі титри аЦЦП, n=11	0 (0)	11 (100)
Високі титри аЦЦП, n=59	7 (11,8)	52 (88,2)

Серед 73 РФ-позитивних хворих 21 особа мала низькі титри РФ (<55 IU/ml), 45 – високі (>160 IU/ml). Низькі рівні аЦЦП (<42 U/ml) були виявлені у 11 осіб, високі (>100 U/ml) – у 59. Результати оцінки залежності настання ремісії від рівня РФ та аЦЦП подано в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, серед 21 серопозитивного хворого з низьким титром РФ п'ятеро досягли ремісії, що на 10 % частіше порівняно з альтернативною групою, однак різниця є недостовірною ($p>0,05$). В групі хворих з наявністю аЦЦП жодний пацієнт з низьким рівнем антитіл не досяг ремісії, у групі порівняння активність РА знизилась нижче 2,6 у семи осіб ($p>0,05$). Отже, за нашими даними, взаємозв'язку між рівнем РФ / аЦЦП та частотою настання клінічної ремісії не було.

Наступний етап роботи був присвячений вивченню частоти досягнення рентгенологічної ремісії у обстежених пацієнтів.

Серед 128 хворих, включених в дослідження, через 2 роки лікування 77 осіб мали рентгенографічні дані кистей та стоп. Рентгенологічної ремісії загалом досягли 19 (24,7 %) хворих. Параметри ремісії залежно від серологічного статусу наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники рентгенологічної ремісії залежно від серологічного статусу хворих на РА

Групи хворих	Рентгенологічна ремісія, n (%)
аЦЦП+ (n=47)	5 (10,6)
аЦЦП- (n=30)	14 (46,7)**£
РФ+ (n=39)	6 (15,4)
РФ- (n=38)	13 (34,2)*£

Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ порівняно з групою хворих аЦЦП+; £ – $p<0,05$ порівняно з групою хворих РФ+.

Як видно з таблиці 3, пацієнти з аЦЦП-негативним статусом досягали ремісії в 3-4 рази частіше порівняно з серопозитивними пацієнтами (за аЦЦП чи РФ). Відсутність в крові РФ також сприяла настанню рентгенологічної ремісії у 2-3 рази частіше порівняно з серопозитивною когортою включених в дослідження хворих.

Було проаналізовано також вплив подвійної серонегативності на можливість призупинення подальшої суглобової деструкції (табл.4).

Таблиця 4

Показники рентгенологічної ремісії залежно від серологічного статусу хворих на РА

Групи хворих	Рентгенологічна ремісія, n (%)
аЦЦП+РФ+ (n=36)	5 (13,9)
аЦЦП+РФ- (n=11)	0 (0)
аЦЦП-РФ+ (n=3)	1 (33,3)
аЦЦП-РФ- (n=27)	13 (48,1)*

Примітки: * – $p<0,01$ порівняно з групою хворих аЦЦП+РФ+; £ – $p<0,001$ порівняно з групою хворих аЦЦП+.

Згідно отриманих даних, одночасна відсутність двох серологічних факторів негативного прогнозу РА сприяла досягненню ремісії у 48,1 % хворих, що втричі частіше порівняно з аЦЦП+РФ+ пацієнтами ($p<0,01$).

За нашими даними, взаємозв'язку між рівнем РФ / аЦЦП та частотою настання рентгенологічної ремісії не було. Так, 30,7 % та 18,7 % хворих, відповідно з низьким та високим титрами РФ, досягли ремісії ($p>0,05$). Відсутність деструктивних змін спостерігалась лише в одного хворого з низьким титром аЦЦП та у 3 осіб в групі порівняння.

Згідно літературних даних [2, 14] частота досягнення клінічної ремісії у хворих на РА коливається в межах 17-33 %, що залежить від дизайну дослідження, в тому числі застосування біологічної БТ. За результатами нещодавно проведеного систематичного огляду та метааналізу [2], що включав дані 31 дослідження (82450 хворих на РА) з наукометричних баз MEDLINE, EMBASE, and Scopus, частота ремісії складала від 17,2 % до 23,5 % (поступово зростаючи з 3 до 24 місяців лікування), що узгоджується з нашими результатами: близько 22 % хворих (33 % серонегативних, 12% – серопозитивних) досягли ремісії протягом першого півріччя БТ.

Вплив серологічного статусу на можливість настання ремісії вивчався кількома науковцями. В одних роботах [31] частота досягнення ремісії не залежала від серологічного варіанту РА. За даними інших авторів [14], більшість хворих у стадії ремісії виявилися аЦЦП-позитивними (ремісії досягли 43,5 % серопозитивних і 32,4 % серонегативних хворих на РА). Протилежний висновок зустрічаємо в роботі Rönnelid J. та співавт. (2005): автори публікації вважають аЦЦП-позитивний статус прогностично

несприятливим щодо прогресування хвороби. Так, за даними 5-річного спостереження, прогресування РА було вираженішим саме у цієї категорії хворих. Van der Helm-van Mil A.H. (2005) в своїй науковій роботі теж стверджує про меншу ймовірність настання ремісії за наявності аЦЦП в крові хворих на РА [32].

Отримані нами результати також свідчать про більшу частоту досягнення клінічної ремісії (в тому числі ранньої) при застосуванні небіологічних базисних препаратів у хворих із серонегативним (за аЦЦП і/чи за РФ) варіантом РА порівняно з хворими, позитивними за аЦЦП, у т.ч. при одночасній наявності РФ. Третина хворих, негативних за аЦЦП, перебувала в стадії ремісії протягом усього 2-річного періоду спостереження, тоді як в групах порівняння стійка ремісія відзначалась втричі рідше.

Час настання клінічної ремісії, залежно серологічного варіанту РА, вивчався в роботі Pore J.E. зі спів. (2018). Так, серопозитивним (за аЦЦП та РФ) пацієнтам вдавалося досягти ремісії достовірно швидше, ніж серонегативним хворим. Інші автори [5] стверджували, що наявність аЦЦП зумовлює не лише зниження частоти, але й подовження часу настання ремісії. В нашій роботі достовірних відмінностей щодо термінів досягнення ремісії у пацієнтів з різним серологічним статусом виявлено не було.

Високий титр аЦЦП в дебюті захворювання, за результатами Miriovsky B.J. (2010), зменшують ймовірність настання ремісії РА, тоді як дані корейських дослідників [33] стверджують протилежне: більшість пацієнтів в стадії ремісії були з подвійною серопозитивністю. За нашими спостереженнями, рівні аЦЦП та РФ у пацієнтів, що досягли ремісії, не відрізнялися від таких у хворих, яким не вдалось її досягти.

За даними міжнародних досліджень, досягти рентгенологічної ремісії, як одного з найважливіших показників ефективності терапії, вдається лише в третині випадків. Зокрема, за даними Hetland M.L. зі співавт. [18], цей показник склав 34 % (переважно на фоні прийому МТ). В нашому дослідженні відсутність суглобової деструкції через 2 роки лікування мала місце у кожного четвертого хворого. Як і у випадку клінічної ремісії, відмінності отриманих даних пов'язані з різницею в дизайні досліджень.

Вплив серологічного статусу на прогресування рентгенологічних змін вивчали в своїх роботах чимало дослідників [34, 18, 35]. В публікаціях більшості вчених продемонстрована вища частота досягнення рентгенологічної ремісії у серонегативних хворих [4, 18, 34, 35].

В роботі Park Eun-Jung, присвяченій вивченню впливу подвійної серонегативності на частоту настання ремісії, відсутність рентгенологічного прогресування спостерігалася майже у двох третин пацієнтів, за нашими даними, цей показник склав 48,1 %. Адитивний ефект одночасної присутності аЦЦП та

РФ відмічав у своїй роботі і Necht C. зі співавт. [36]. Згідно наших даних, прогресування деструктивних уражень спостерігалось у 66,6 % РФ-серопозитивних, водночас у РФ+ЦЦП+ осіб цей показник склав 86 %, отже, одночасна аЦЦП- та РФ-позитивність збільшувала кількість хворих з рентгенологічним прогресуванням на 20 %.

ВИСНОВКИ

Протягом 2 років спостереження клінічна ремісія за DAS28, у тому числі рання, у хворих на РА, які отримували традиційні синтетичні базисні препарати, досягається приблизно втричі частіше у разі негативності за аЦЦП. Стійка ремісія спостерігається вірогідно частіше у хворих, негативних за обома маркерами – РФ і аЦЦП. Швидкість настання ремісії (доля ранньої в структурі загальної частоти ремісії) не залежить від серологічного варіанту захворювання. Частота настання клінічної ремісії не залежить від титру аЦЦП та РФ в дебюті захворювання. Рентгенологічна ремісія спостерігається втричі частіше у серонегативних (за аЦЦП чи РФ) хворих. Подвійна серопозитивність має адитивний ефект щодо подальшої суглобової деструкції.

REFERENCES

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, Vollenhoven RF, Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update FREE. *Ann Rheum Dis.* 2019;79(6):685-99. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/79/6/685>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969328/>
- Yu C, Jin S, Wang Y, Jiang N, Wu C, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology.* 2019;38(3):727-738. DOI: 10.1007/s10067-018-4340-7.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4340-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341703/>
Europe PMC <https://europepmc.org/article/med/30341703>
- Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM, O'Dell JR, Cannon GW, Kerr G, Richards JS, Johnson D, Caplan L, Reimold A, Hooker R, Mikuls TR. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid ar-

- thritus. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1292-1297. DOI: 10.1136/ard.2009.122739
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/69/7/1292>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439294/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122886/>
4. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, Vollenhoven RF. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744-1749. DOI: 10.1136/ard.2004.033571
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/64/12/1744>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843452/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755292/>
 5. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1085-1089. DOI: 10.1136/ard.2003.016808.
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/63/9/1085>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308517/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755123/>
 6. Visser K., Verpoort KN., van Dongen H, Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1194-1195. DOI: 10.1136/ard.2008.088070
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/67/8/1194>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18621971/>
 7. Yilmaz-Oner S, Gazel U, Can M, Atagunduz P, Direrkeneli H, Inanc N. Predictors and the optimal duration of sustained remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3033-3039. doi: 10.1007/s10067-019-04654-7.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-019-04654-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270696/>
 8. Jadhav PP, Avhad JD, Mahajan M, Patel AM, Gavli HR, Jadhav JP, Khandelwal V. Dual antibody status predicts sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol.* 2019;14:32-36. DOI: 10.4103/injr.injr_107_18.
View at: Publisher site: <https://www.indianjrheumatol.com/article.asp?issn=0973-3698;year=2019;volume=14;issue=1;spage=32;epage=36;aulast=Jadhav>
 9. Choe JY, Bae J, Lee H, Bae SC, Kim SK. Relation of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody with disease activity in rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2373-2379. DOI: 10.1007/s00296-013-2734-z.
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-013-2734-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553517/>
 10. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Runday HK, Molenaar E, Groenendaal JHLM, Peeters AJ, Westedt ML, Collée G, Sonnaville PBJ, Grillet BAM, Huizinga TWJ, Allaart CF. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1472-1477. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200736.
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/71/9/1472>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402145/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/22402145>
 11. Fedele AL, Gremese E, Bosello SL, Cianci F, Carbonella A, Gigante MR, Canestri S., Toluoso B., Ferraccioli G. Disease Characteristics, Treatment Response and Remission in A Prospective Early Rheumatoid Arthritis Cohort: Does Autoantibody Seropositivity Matter? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;73(Suppl 2):262-262. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-eular.4294.
View at: Publisher site: https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/262.1
 12. Sokka T, Kyburz D, Rannio T, Antic M. Difficult cases: Seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:4. doi:10.1136/annrheumdis-2012-eular.1486.
View at: Publisher site: https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/4.2
 13. Dongen H, Aken J, Lard LR, Visser K, Runday HK, Hulsmans HM, Speyer I, Westedt ML, Peeters AJ, Allaart CF, Toes RE, Breedveld FC, Huizinga TW. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(5):1424-1432. DOI: 10.1002/art.22525.
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22525>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469099/>
 14. Pope JE, Movahedi M, Rampakakis E, Cesta A, Sampalis JS, Keystone E, Thorne C, Bombardier C. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). *RMD Open.* 2018;4(2):e000738. doi:10.1136/rmdopen-2018-000738
View at: Publisher site: <https://rmdopen.bmj.com/content/4/2/e000738>
 15. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):196-201. DOI: 10.1136/ard.2003.019992.
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/64/2/196>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458956/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755350/>
16. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 194. DOI: 10.1186/s13075-017-1401-2
 View at: Publisher site: <https://arthritis-research.biomed-central.com/articles/10.1186/s13075-017-1401-2>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865493/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581496/>
 17. Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, Roy C, Nicaise-Roland P, Palazzo E, GGill, Meyer O, Dieudé P. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(5):416-420. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.06.001.
 View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X1400147X?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998790/>
 18. Hetland ML, Østergaard M, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ejbjerg B, Jacobsen S, Ellingsen T, Lindegaard H, Pødenphant J, Vestergaard A, Jurik AG, Krogh NS, Hørslev-Petersen K, and the CIMESTR study group. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint Disease Activity Score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(1):1-8. DOI: 10.1080/03009742.2018.1466362.
 View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009742.2018.1466362?journalCode=irhe20>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101636/>
 19. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Nariño A, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1463-73. doi: 10.1007/s10067-016-3246-5.
 View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-016-3246-5>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041382/>
 Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/27041382>
 20. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, Lottenburger T, Hansen I, Tarp U, Andersen LS, Svendsen A, Pedersen JK, Lauridsen UB, Ellingsen T, Lindegaard H, Podenphant J, Vestergaard A, Jurik AG, Hørslev-Petersen K. 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 CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1789-1795. DOI: 10.1136/ard.2009.125534.
 View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/69/10/1789>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444751/>
 21. Castrejón I, Dougados M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Pincus T. Prediction of Remission in a French Early Arthritis Cohort by RAPID3 and other Core Data Set Measures, but Not by the Absence of Rheumatoid Factor, Anticitrullinated Protein Antibodies, or Radiographic Erosions. *J Rheumatol.* 2016;43(7):1285-91. doi: 10.3899/jrheum.141586.
 View at: Publisher site: <https://www.jrheum.org/content/43/7/1285>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084913/>
 22. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, Kvien TK, Haavardsholm EA. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018 Nov 16;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752. eCollection 2018.
 View at: Publisher site: <https://rmdopen.bmj.com/content/4/2/e000752>
 23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3): 315-324. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>.
 View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780310302>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358796/>
 24. Gestel AM, Prevoo MLL., van't Hof MA, Putte LB, Riel PL. Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(1):34-40. DOI: 10.1002/art.1780390105.
 View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780390105>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546736/>
 25. van der Heijde D.M. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.* 2000; 27(1):261-263.
 View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10648051/>
 26. Jäntti J, Kaarela K, Kautiainen H, Isomäki H, Aho K. Radiographic remission in seropositive rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):573-576.
 View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11579719/>
 27. Iaremenko OB, Mikitenko GM. [Clinical and laboratory characteristics of rheumatoid art depending on

- the presence of antibodies to cyclic citrulline peptide]. Ukrainian rheumatological magazine. 2008;4:51-55. [in Ukrainian]
View at: Publisher site: <https://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/34/51.pdf>
28. Iaremenko O, Mykytenko G, Fedkov D. [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. 2013;7(Pt 2): 421-431.
29. Ratnik K, Baranauskaite A, Iancuta I, Vlask T. 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. 2014;73(Suppl 2): 884-884. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3845
30. Punder YD, Hendrikx J, Pascual VE, van Riel P, Franssen J. The relationship between inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis is dependent on anti-CCP status. Ann Rheum Dis. 2014;71(Suppl 3):510-511. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-eular.3066
View at Publisher site: https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/510.2
31. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Keystone EC, Thorne JC, Tin D, Bykerk VP, and the CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. The Journal of Rheumatology. 2014;41(12):2361-2369. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140082>
View at: Publisher site: <https://www.jrheum.org/content/41/12/2361>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274884/>
32. van der Helm-van Mil A.H., Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):R949-958. DOI: 10.1186/ar1767
View at: Publisher site: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1767>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16207336/>
33. Chung SW, Choi JY, Lee SH. Predicting Imaging Remission in Rheumatoid Arthritis: a Case-control Ultrasound Study. J Korean Med Sci. 2020; 35(31): e260. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e260
View at: Publisher site: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e260>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776721/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416004/>
34. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int. 2015; 35(10): 1693-1699. DOI: 10.1007/s00296-015-3271-8
View at: Scopus: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-015-3271-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903353/>
PubMed Central:
35. Park Eun-Jung, Jeong WooSeong, Kim Jinseok. Prognostic Factors for Radiographic Progression in Patients with Seronegative Rheumatoid Arthritis. Journal of Personalized Medicine. 2021; 11(3): 184. DOI: 10.3390/jpm11030184
View at: Publisher site: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/3/184>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807932/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001159/>
36. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, Finzel S, Schett G. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. Ann Rheum Dis. 2015;74:2151-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205428
View at: Publisher site: <https://ard.bmj.com/content/74/12/2151>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115448/>

Article history
Received: 18.04.2021
Revision requested: 19.05.2021
Revision received: 31.05.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

АСОЦІАЦІЯ СЕРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ С ЧАСТОТОЮ ДОСТИЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ І РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ РЕМИСІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Яременко О.Б., Микитенко А.М.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна

o.b.iaremenko@gmail.com

Актуальність. Достигание ремиссии является одной из основных целей в лечении больных ревматоидным артритом (РА). Одним из определяющих предикторов течения заболевания, согласно литературных источников, является серологический вариант РА. Однако в научных публикациях встречаются противоречивые данные о связи наличия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП) и/или ревматоидного фактора (РФ) и частоты, а также скорости наступления ремиссии. Нет в литературе и единого мнения относительно влияния титра серологических маркеров РА (аЦЦП и РФ) на возможность

достижения клинической и рентгенологической ремиссии на фоне базисного лечения, что побудило к проведению собственного исследования с целью изучения этого вопроса.

Цель: изучить взаимосвязь между наличием/отсутствием серологических маркеров РА (аЦЦП, РФ) и частотой и временем наступления клинической и рентгенологической ремиссии РА под влиянием лечения традиционными синтетическими базисными препаратами и проанализировать зависимость между титром АЦЦП и РФ и возможностью достижения ремиссии при РА.

Материалы и методы. В исследование было включено 128 пациентов. Анализ активности РА и оценку достижения ремиссии проводили через 6, 12 и 24 месяца лечения, используя шкалу активности DAS28 и динамику рентгенологических изменений по шкале Шарпа-ван дер Хейде.

Результаты. В течение 2-летнего наблюдения клиническая ремиссия наблюдалась в три раза чаще в группе больных, негативных по аЦЦП (в 36,1% в группе аЦЦП-РФ- по сравнению с 12,5% в группе аЦЦП+РФ+, $\chi^2 = 7,74$, $p < 0,05$; и в 33,3% в группе аЦЦП-РФ+, достоверная разница по сравнению с аЦЦП+РФ+, $\chi^2 = 4,55$, $p < 0,05$). Ранняя ремиссия (в течение первых 6 месяцев лечения) также встречалась чаще в группе больных с отсутствием аЦЦП (соответственно, $\chi^2 = 10,7$, $p < 0,01$ и $\chi^2 = 6,69$, $p < 0,05$). Скорость наступления ремиссии (доля ранней в структуре общей) в четырех анализируемых группах достоверно не отличалась и составляла соответственно 75 %, 66,6 %, 66,6 % и 84,6 %. Титр АЦЦП в группе больных, достигших ремиссии, составил $240,8 \pm 38,5$ и достоверно не отличался от такового в группе больных, активность РА которых превышала порог ремиссии ($187,8 \pm 13,7$, $p > 0,05$). Также не было существенной разницы между этими двумя группами в титрах РФ: $257,9 \pm 233,8$ и $293,2 \pm 257,3$, соответственно. Рентгенологическая ремиссия достигалась у 46,7 % негативных по аЦЦП больных и лишь у 10,6% аЦЦП-позитивных ($p < 0,01$). Отсутствие в крови РФ также ассоциировалось с более частым достижением рентгенологической ремиссии (у 34,2% больных) по сравнению с РФ-положительной когортой больных (у 15,4%, $p < 0,05$)

Выводы. Установлено, что частота достижения клинической ремиссии, в том числе ранней (в течение первых 6 месяцев лечения), в три раза выше у больных РА, негативных по аЦЦП. Скорость наступления клинической ремиссии (соотношение ранней в структуре общей) не зависит от серологического варианта заболевания: около двух третей пациентов во всех анализируемых группах достигают ремиссии в первое полугодие базисной терапии. Титры основных серологических маркеров РА (аЦЦП и РФ) в дебюте заболевания не влияют на возможность достижения клинической и рентгенологической ремиссии. Рентгенологическая ремиссия наблюдается в три раза чаще у серонегативных (по аЦЦП или РФ) больных. Двойная серопозитивность имеет аддитивный эффект в отношении дальнейшей суставной деструкции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серологический вариант, клиническая ремиссия, рентгенологическая ремиссия, базисная терапия.

ASSOCIATION OF SEROLOGICAL STATUS WITH THE FREQUENCY OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Iaremenko O.B., Mykytenko G.M.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

o.b.iaremenko@gmail.com

Relevance. Achieving remission is one of the main goals in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA). One of the determining predictors of the disease, according to the literature, is the serological variant of RA. However, there are conflicting data in scientific publications on the relationship between the presence of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) and / or rheumatoid factor (RF) and the frequency and rate of remission. There is no unanimous opinion in the literature on the influence of the titer of serological markers of RA (ACCP and RF) on the possibility of achieving remission on the background of basic treatment, which prompted to conduct their own research to study this issue.

Objective: to study the relationship between the presence / absence of serological markers of RA (ACCP, RF) and the frequency and timing of clinical and radiological remission of RA under the influence of treatment with traditional synthetic basic drugs and to analyze the relationship between ACCP and RF titers and the possibility of remission.

Material and methods. The study analyzed the influence of serological status of patients with RA on the possibility and time of remission while taking the main non-biological basic drugs. The relationship between the presence and level of ACCP and / or RF and clinical and radiological remission in RA has been studied. The study included 128 patients. Analysis of RA activity and assessment of remission were performed after 6, 12 and 24 months of treatment, using the DAS28 activity scale and the dynamics of radiological changes on the Sharpe-van der Heide scale.

Results. During the 2-year follow-up, clinical remission was observed three times more often in the group of patients negative for ACCP (*anti-cyclic citrullinated peptide*) (36.1% in the group ACCP-RF- compared with 12.5% in the group ACCP+RF (+, $\chi^2 = 7.74$, $p < 0.05$, and in 33.3% in the group ACCP-RF +, a significant difference compared with ACCP+RF +, $\chi^2 = 4.55$, $p < 0.05$). Early remission (during the first 6 months of treatment) was also more common in the group of patients with no ACCP ($\chi^2 = 10.7$, $p < 0.01$ and $\chi^2 = 6.69$, $p < 0.05$, respectively). The rate of remission (the share of early in the structure of the total) in the four analyzed groups did not differ significantly and was 75%, 66.6%, 66.6% and 84.6%, respectively. The titer of ACCP in the group of patients who achieved remission was 240.8 ± 38.5 and did not differ significantly from that in the group of patients whose RA (rheumatoid arthritis) activity exceeded the remission threshold (187.8 ± 13.7 , $p > 0.05$). There was also no significant difference between these two groups in the titers of the RF (rheumatoid factor): 257.9 ± 233.8 and 293.2 ± 257.3 , respectively. Radiological remission was achieved in 46.7% of ACCP-negative patients and only in 10.6% of ACCP-positive patients ($p < 0.01$). The absence of RF in the blood was also associated with a more frequent achievement of radiological remission (in 34.2% of patients) compared with the RF-positive cohort of patients (in 15.4%, $p < 0.05$).

Conclusions. It was found that the frequency of clinical remission, including early (during the first 6 months of treatment), is three times higher in patients with RA, negative for ACCP. The rate of clinical remission (ratio of early in the structure of the general) does not depend on the serological variant of the disease: about two thirds of patients in all analyzed groups achieve remission in the first half of basic therapy. Titers of the main serological markers of RA (ACCP and RF) in the onset of the disease do not affect the possibility of achieving clinical and radiological remission. Radiological remission is observed three times more often in seronegative (for ACCP or RF) patients. Double seropositivity has an additive effect on subsequent joint destruction.

Key words: rheumatoid arthritis, serological status, clinical remission, radiological remission, DMARD therapy.