

- gy and geriatrics. 1984;1984:133. [in Russian]
9. Gorelkin A.G., Pinhasov B.B. [Method for determining biological age of a person and aging rate]. Pat. RF №2387374 from 22.06.2008. [in Russian]
View at: URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37728122>
 10. Farhangi M.A., Vajdi M., Fathollahi P. Dietary total antioxidant capacity (TAC), general and central obesity indices and serum lipids among adults: An updated systematic review and meta-analysis. International Journal for Vitamin and Nutrition Research. 2020 Aug 11;1-17. DOI: 10.1024/0300-9831/a000675
View at: Publisher site: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0300-9831/a000675>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777987/>
 11. Petelin A., Tedeschi P., Maietti A., Jurdana M., Brandolini V., Pražnikar Z.J. Total serum antioxidant capacity in healthy normal weight and asymptomatic overweight adults. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2017 Jul;125(07):470-7. DOI: 10.1055/s-0043-107783
View at: Publisher site: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-107783>
 12. Mozaffari H., Daneshzad E., Surkan P.J., Azadbakht L. Dietary total antioxidant capacity and cardiovascular disease risk factors: a systematic review of observational studies. Journal of the American College of Nutrition. 2018 Aug 18;37(6):533-45. DOI: 10.1080/07315724.2018.1441079
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2018.1441079?journalCode=uacn20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29714643/>
 13. Pawluk H., Pawluk R., Robaczewska J., Kędziora-Kornatowska K., Kędziora J. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. Redox Report. 2017 Nov 2;22(6):542-6. DOI: 10.1080/13510002.2017.1372072
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13510002.2017.1372072>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873049/>
 14. Villaverde P., Lajous M., MacDonald C.J., Fagherazzi G., Bonnet F., Boutron-Ruault M.C. High dietary total antioxidant capacity is associated with a reduced risk of hypertension in French women. Nutrition journal. 2019 Dec;18(1):1-10. DOI: 10.1186/s12937-019-0456-0
View at: Scopus: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-019-0456-0>
 15. Kobayashi S, Suga H, Sasaki S. Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. Nutrition journal. 2017 Dec;16(1):1-2. DOI: 10.1186/s12937-017-0250-9
View at: Scopus: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0250-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499379/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429552/>
 16. Nascimento-Souza MA, Paiva PG, Martino HS, Ribeiro AQ. Dietary total antioxidant capacity as a tool in health outcomes in middle-aged and older adults: a systematic review. Critical reviews in food science and nutrition. 2018 Apr 13;58(6):905-12. DOI: 10.1080/10408398.2016.1230089
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2016.1230089?journalCode=bfsn20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646047/>
 17. Griendling K.K., Camargo L.L., Rios F.J., Alves-Lopes R., Montezano A.C., Touyz R.M. Oxidative stress and hypertension. Circulation Research. 2021 Apr 2;128(7):993-1020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063
View at: Publisher site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793335/>

Article history
Received: 30.04.2021
Revision requested: 17.05.2021
Revision received: 12.06.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

СВЯЗЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ С КАЛЕНДАРНЫМ И БИОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗРАСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Радченко А.О., Колесникова Е.В.

*Государственное учреждение «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»,
Харьков, Украина*

anastasha.radchenko@gmail.com

Актуальность. Актуальность исследования обусловлена увеличением распространенности артериальной гипертензии (АГ) с возрастом, а также наличием общего механизма развития с процессами старения, а именно: с нарушением антиоксидантной защиты. Учитывая изменения в антиоксидантном состоянии с возрастом, изучение их связи с биологическим возрастом (БВ) может быть полезным у этой категории пациентов.

Цель: изучить изменения антиоксидантного статуса у пациентов АГ различной возрастной категории и взаимосвязь с календарным возрастом (КВ) и БВ, рассчитанным по двум амбулаторными методами.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 пациентов со средним возрастом 50,8±14,3 года (53,1% женщин), которые были разделены на 2 группы: основная (n=71) – пациенты с АГ 1-2 степени 1-2 стадии с низким и умеренным кардио-

васкулярным риском, контрольная (n=25) – здоровые пациенты, рандомизированные по возрасту и полу. Пациенты основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от возраста: 25-44 года (n=21), 45-59 лет (n=25) и старше 60 лет (n=25). Всем пациентам определяли маркеры антиоксидантной защиты: общую антиоксидантную способность (ОАС) и тотальную антиоксидантную активность (ТАА), а также рассчитывали БВ по методу Горелкина А. Г. и Пинхасова Б. Б. (БВ1) и по методу Войтенко В. П. (БВ2).

Результаты. Пациенты основной группы имели более высокий БВ1 (p=0,024), БВ2 (p=0,004), больший вес (p=0,010), индекс массы тела (p=0,008), объем талии (p=0,003). Также у пациентов с АГ, по сравнению с контролем, наблюдались тенденции к увеличению ОАС и уменьшению ТАА, хотя различия не были значимы. Была обнаружена корреляция между КВ и ОАС (r=0,422; p=0,032) в группе контроля, а в основной группе наблюдалась связь между КВ и ТАА (r=-0,357; p=0,003), сила которой увеличивалась у пациентов молодого возраста (r=-0,412; p=0,037). При сравнении уровней маркеров антиоксидантного состояния у пациентов с АГ в зависимости от КВ и БВ не было выявлено достоверной разницы в уровнях ОАС, тогда как уровни ТАА были самыми низкими в группе пациентов 25-44 лет (p < 0,05). При распределении пациентов в зависимости от БВ было еще более заметным снижение ТАА у пациентов старше 60 лет, по сравнению с контролем.

Выводы. Была продемонстрирована связь КВ с уровнем ОАС в контрольной группе и ТАА в основной. Связь этих показателей с БВ наблюдалась только у пациентов с АГ, что может свидетельствовать об эффективности расчета БВ по методам Горелкина А. Г., Пинхасова Б. Б. и Войтенко В. П. для оценки темпов старения у пациентов с АГ. У пациентов молодого и пожилого возраста определение уровней ТАА может иметь большую диагностическую пользу, чем определение ОАС. Характер изменений ТАА у пациентов с АГ средней возрастной категории, отличный от пациентов молодого и пожилого возраста, что требует дальнейшего изучения с учетом других возможных факторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, общая антиоксидантная способность, тотальная антиоксидантная активность, биологический возраст

ASSOCIATION BETWEEN OF ANTIOXIDANT PROTECTION WITH CHRONOLOGICAL AND BIOLOGICAL AGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Radchenko A.O., Kolesnikova O.V.

Mala Therapy National Institute NAMS, Kharkiv, Ukraine

anastasha.radchenko@gmail.com

Relevance. The study is relevant due to the increase in the prevalence of arterial hypertension (AH) with age, as well as the presence of common developmental mechanism with aging processes, that is a violation of antioxidant protection. Given the changes in the antioxidant state with age, studying their relationship with biological age (BA) may be useful in this category of patients.

Objective: to study changes in antioxidant status in AH patients of various age categories and their relationship with calendar age (CA) and BA, calculated using two outpatient methods.

Materials and methods. The study included 96 patients with an average age of 50.8 ± 14.3 years (53.1% of women), who were divided into 2 groups: the main group (n=71) – patients with AH degrees 1-2 stages 1-2 with low and moderate cardiovascular risk, controls (n=25) – healthy patients randomized by age and sex. Patients of the main group were divided into subgroups depending on age: 25-44 years (n=21), 45-59 years (n=25) and over 60 years (n=25). Markers of antioxidant protection: total antioxidant capacity (TAC) and total antioxidant activity (TAA) were determined in all patients. BA was calculated using the method of A. G. Gorelkin and B. B. Pinkhasov (BA1) and V.P. Voitenko's method (BA2).

Results. Patients of the main group had higher BA1 (p=0.024), BV2 (p=0.004), greater weight (p=0.010), body mass index (p=0.008), waist circumference (p=0.003). Also, there were tendencies towards an increase in TAC and a decrease in TAA in AH patients, compared with controls, although the differences were not significant. Correlation was found between CA and TAC (r=0.422; p=0.032) in the controls, and in the main group there was an association between CA and TAA (r=-0.357; p=0.003), the strength of which increased in young patients (r=-0.412; p=0.037). When comparing the levels of antioxidant state markers in AH patients depending on CA and BA, there was no significant difference in TAC levels, while TAA levels were the lowest in the group of patients aged 25-44 (p<0.05). After grouping patients depending on BA, there was an even more noticeable decrease in TAA in patients over 60 years old compared to controls.

Conclusions. The associations between CA and the level of TAC in the controls and TAA in the main group were demonstrated. The relationship of these parameters with BA was observed only in patients with AH, which may indicate the effectiveness of BA evaluating using the methods of A. G. Gorelkin, B. B. Pinkhasov, and V. P. Voitenko for assessing the aging rate in AH patients. In young and elderly patients, the determination of TAA levels may be of greater diagnostic value than the determination of TAC. The nature of TAA changes in AH patients of the middle age, is different from patients of young and old age, which requires further study, taking into account other possible factors.

Key words: arterial hypertension, total antioxidant capacity, total antioxidant activity, biological age

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.

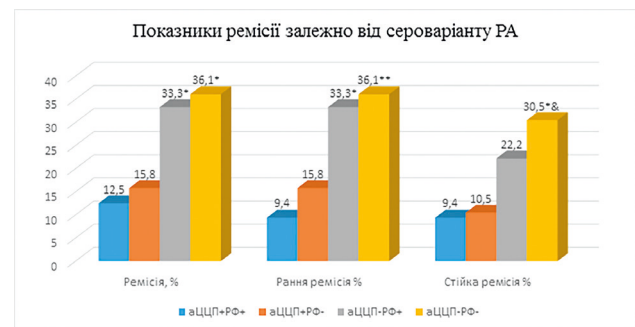


Рис.1. Показники клінічної ремісії залежно від серологічного статусу хворих на РА.

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			
	аЦЦП+РФ+ (n=64)	аЦЦП+РФ- (n=19)	аЦЦП-РФ+ (n=9)	аЦЦП-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 аЦЦП (рис. 2 та 3).

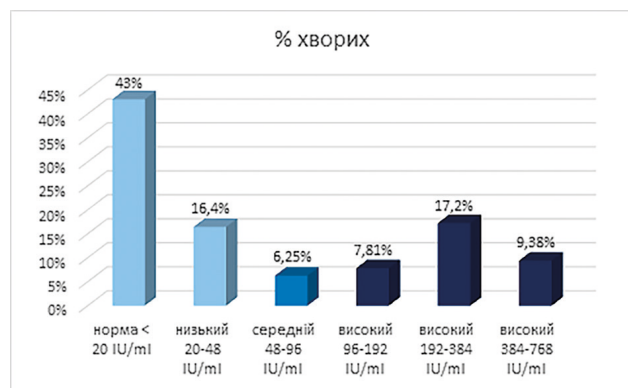


Рис. 2. Розподіл титрів РФ до початку дослідження

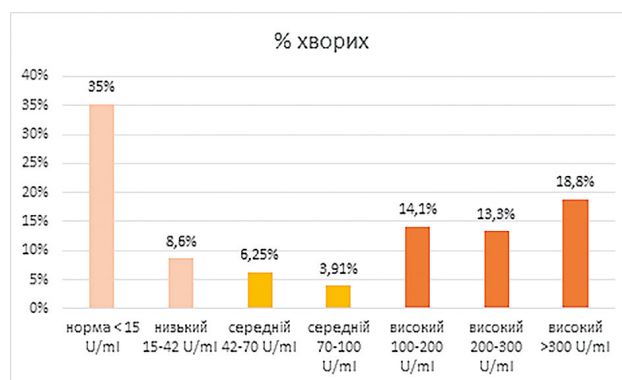


Рис. 3. Розподіл титрів аЦЦП до початку дослідження

Як видно з діаграм, низькі титри РФ та аЦЦП (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 аЦЦП 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-

- thrititis. *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., Tolusso 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>