

УДК 616.13/14.16:611

КУЗЬМИНА А.П., МАРКОВА О.Я., УРЯСЬЄВА О.О.

Кафедра терапії, кардіології та функціональної діагностики ФПО ДДМА, м. Кривий Ріг

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ РАНЬОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА ОСНОВІ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ

Резюме. На сьогодні створено низку високоспецифічних лабораторних тестів щодо визначення ревматоїдного артриту як швидко прогресуючої хвороби з агресивним перебігом на ранніх етапах. Динамічне спостереження за пацієнтами, які приймали препарати системної ензимотерапії в цьому періоді захворювання, довело необхідність включення їх у схеми комплексної терапії ревматоїдного артриту.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, суглобовий синдром, системна ензимотерапія.

Саме перші роки такого захворювання, як ревматоїдний артрит (РА), є вирішальними в розвитку й прогресуванні патологічного процесу. У ранній період РА, коли процес перебуває в первинній, ексудативній фазі, оборотність захворювання істотно вища завдяки тому, що недостатньо сформовані автоімунні механізми і відсутній панус — морфологічна основа суглобової деструкції (Emery P., Breedveld F.C., 2002). Крім того, майже в половини хворих максимально виражені рентгенологічні зміни (ерозії) спостерігаються в перші 2–7 років хвороби (Scott G.L., 2000). Уже через 5 років від початку хвороби працездатність втрачає половина хворих, а це і свідчить про агресивність перебігу РА в перші роки (Isaac J.D. et al., 2002).

На сьогодні з'явилася можливість визначити специфічні лабораторні ознаки ранньої стадії захворювання за показниками антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (антицитрулінові антитіла, АЦЦП) та цитрулінового віментину (MCV) (Aletaha D. et al., 2005). Останнє набуває особливого значення у хворих із серонегативним РА. Відомо, що АЦЦП мають 85–97% специфічність і 60–85% чутливість до РА, а антитіла до цитрулінового віментину — 95% (Чемерис Н.В., 2005). Доведено, що імунні порушення при ранньому РА різноманітні й охоплюють клітинну й гуморальну ланки імунної системи (Laufer S. et al., 2003). Особливий інтерес має вивчення CD-антигенів лімфоцитів, що відіграють ключову роль у функціонуванні клітин, клітинній взаємодії й у розвитку імунних запальних реакцій.

Мета нашої роботи — оцінити можливості застосування препаратів системної ензимотерапії (СЕТ) при ранніх ознаках РА.

Матеріали та методи дослідження

Для розв'язання завдань, поставлених у роботі, хворі були розподілені на 2 групи. У першу групу (30 осіб) були включені хворі, які отримували поряд із базисною терапією препарати СЕТ. Хворим другої групи (30 осіб) призначали тільки препарати базисної терапії (ПБТ).

Частота виявлення таких ознак, як вранішня скутість упродовж 30 і більше хвилин, артрит 3 і більше суглобів, як і їхнє поєднання, навіть при тривалості РА до 1 місяця, перевищувала 40 %, а через 3 місяці захворювання становила понад 70 %.

У нашому дослідженні стійкому суглобовому синдрому в 50 % хворих передувала поява ранніх симптомів. Найбільш частими ранніми симптомами, що передували проявам типової картини РА, були артралгії, підвищена стомлюваність, почуття оніміння кистей/стоп, міалгії, які з'являлися в середньому за 6–8 тижнів до виникнення стійкого суглобового синдрому. Ретроспективний аналіз початкових проявів суглобового синдрому в обстежених хворих із РА виявив моноолігоартритичний характер початку захворювання в понад 60 % хворих.

Ми враховували, що ранній РА є високоактивним, швидко прогресуючим процесом з агресивним перебігом (Aletaha D. et al., 2004). Таке трактування раннього РА може бути теоретичною основою для призначення адекватної терапії хвороби препаратами, що сповільнюють процес у найкоротший термін. У хворих на РА в периферійній крові був вірогідно знижений уміст (CD3+) Т-лімфоцитів ($p < 0,01$), у тому числі (CD8+) Т-супресорів ($p < 0,05$), $\beta 1$ -ланцюга інтегринів (CD29), які виявлялися на лімфоцитах ($p < 0,05$), а також підвищений уміст В-лімфоцитів (CD19+), активованих (CD56+)

NK-клітин ($p < 0,01$), α -субодиниць β -інтегрінів (CD11b) — ліганда для молекули адгезії ICAM1 ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими (рис. 1).

При цьому не встановлено розбіжностей у співвідношенні (CD16+) NK-клітин та змін імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), що пояснюється появою великої кількості лімфоцитів фенотипу CD3+CD4+CD8+. У хворих на РА порівняно із групою здорових осіб відзначене вірогідне ($p < 0,01$) зростання відносного вмісту зрілих (CDIgM+) і активованих (CD23+) В-лімфоцитів, плазматичних клітин (CD38+), що завершують процес диференціювання В-лімфоцитів, а також клітин-попередників (CD10+).

АЦЦП виявлені в 50 % обстежених пацієнтів. Рівень АЦЦП у середньому становив $76,2 \pm 29$ ОД/мл (від 9,4 до 126 ОД/мл). Частота виявлення АЦЦП при серонегативному варіанті — 32 %, при серопозитивному — 60,9 %.

Якість життя за питальником HAQ була вірогідно вищою ($p < 0,05$) у АЦЦП-негативних хворих (бал HAQ $1,52 \pm 0,21$ порівняно з $2,1 \pm 0,15$ у хворих, позитивних за АЦЦП). Не виявлено істотної різниці між групами АЦЦП-позитивних і АЦЦП-негативних хворих на РА за ступенем активності,

значеннями індексів DAS4, DAS28, кількістю припухлих суглобів, індексом Річі, ФН, інтенсивністю болю в пацієнта за візуально-аналоговою шкалою, а також за частотою позасуглобових проявів.

Результати та їх обговорення

Результати даного дослідження свідчать про те, що ознаки клінічної ремісії при комплексному застосуванні препаратів базисної терапії в поєднанні з СЕТ починають формуватися на 2–3-му місяці від її початку, на відміну від інших хворих (4–5 місяців). Лабораторні показники випереджають строки настання клінічної ремісії. Найбільш важливою, на наш погляд, є динаміка результатів лікування раннього РА. На особливу увагу заслуговує вивчення активаційних антигенів, що відображають функціональний стан імунної системи у відповідь на терапію (рис. 2). Як видно з рис. 2, у відповідь на комплексну терапію, що включає препарати базисної терапії в поєднанні з СЕТ, реєструється вірогідне зниження кількості клітин, що експресують CD54, CD71 ($p < 0,01$), CD95 ($p < 0,05$). А зміни співвідношень активаційних антигенів лімфоцитів у хворих на РА свідчать про оборотність функцій лімфоцитів щодо

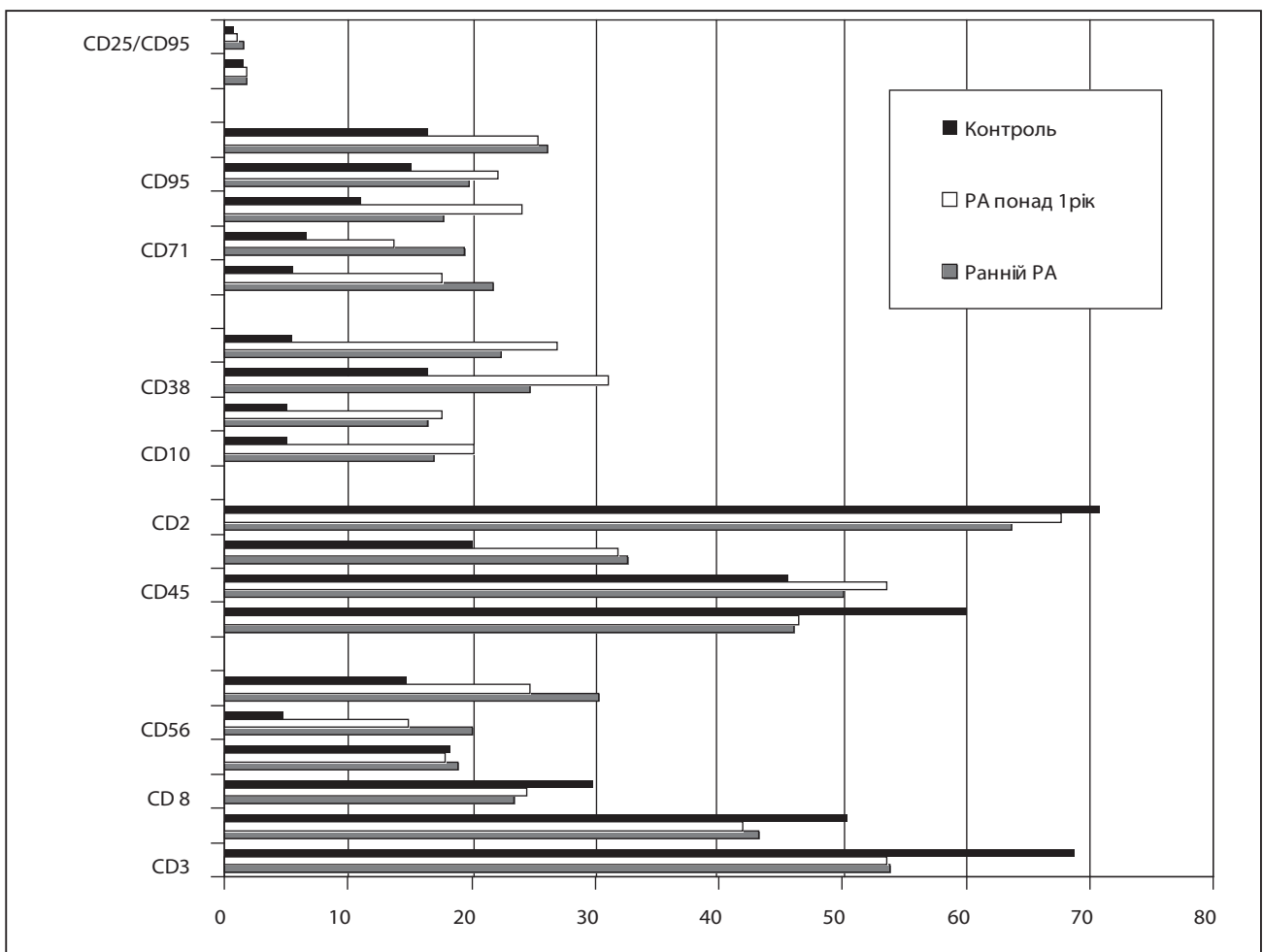


Рисунок 1. Уміст CD-антигенів (%) основної і додаткової панелі в периферійній крові у хворих на РА

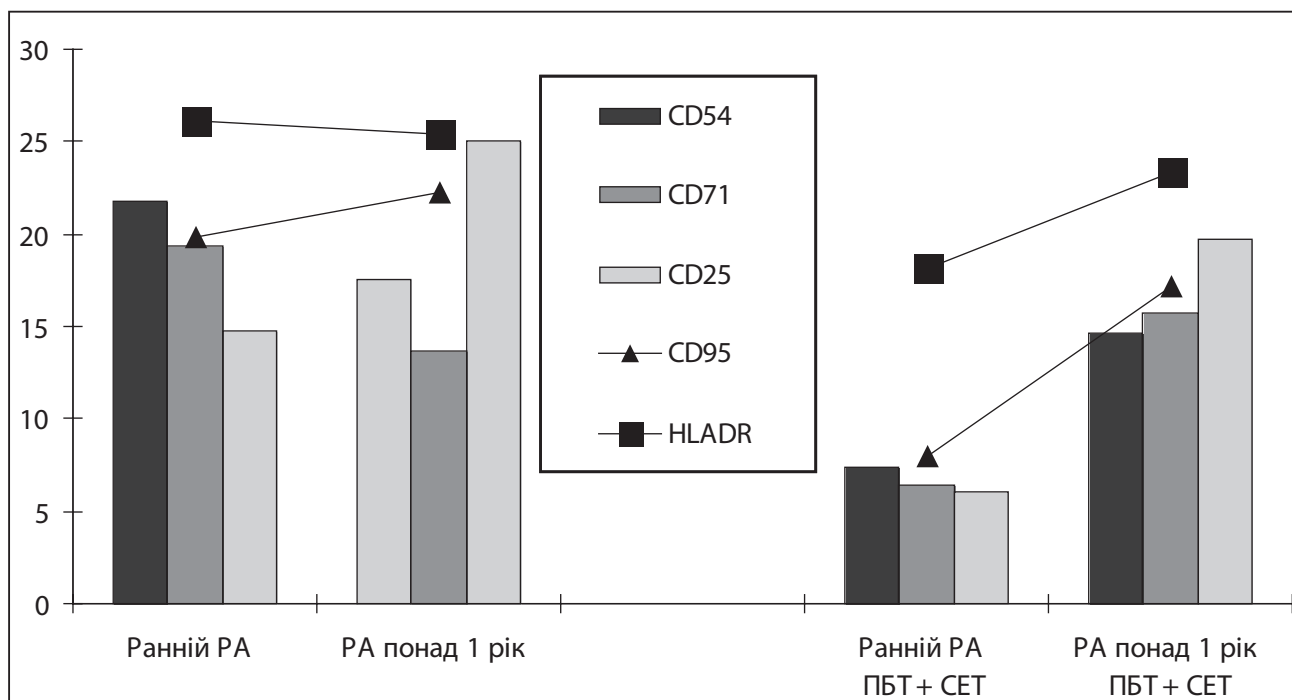


Рисунок 2. Уміст активаційних антигенів лімфоцитів (%) у периферійній крові хворих на РА у відповідь на терапію

проліферативних і диференціюючих процесів у відповідь на комплексну терапію.

При цьому вміст імуноглобулінів класів G, A, M у сироватці крові хворих на РА зменшувався, особливо при комплексному застосуванні препаратів базисної терапії в поєднанні з CET, і швидко досягав значень здорових осіб ($p < 0,01$).

Динамічне спостереження (36 місяців) за 30 пацієнтами з раннім РА, які отримували тільки препарати базисної терапії, виявило швидко прогресуючий перебіг у 13 %, рецидивуючий — у 20 % хворих. Постійна активність процесу відзначена в 53,3 % хворих, а стійкої клінічної ремісії до 3 років досягли 10 % осіб. У хворих, які отримували ПБТ у поєднанні із тривалою CET, виявлено рецидивуючий перебіг лише у 3 %, постійну активність процесу — у 6 %, стійку клінічну ремісію до 3 років — у 53 % осіб.

При динамічному спостереженні хворих на ранній РА, які отримували лише препарати базисної терапії, протягом 6 місяців відбувалося повільне невірогідне зменшення числа хворих з I і таке ж повільне підвищення відсотка хворих із III рентгенологічної стадії. Через 12 місяців спостереження виявлене значне ($p < 0,05$) зменшення числа хворих із початковими рентгенологічними проявами (із 56 % спочатку до 30 % через 12 місяців) за рахунок формування на цей термін у ряду хворих більш грубих кістково-деструктивних змін. До третього року спостережень III рентгенологічна стадія була переважною й виявлялася вірогідно ($p < 0,05$) частіше (40 %), ніж в інші періоди. Ступінь ФН істотно зменшується на тлі терапії й лише через рік починає наростати за рахунок поступового формування більш грубих рентгенологічних змін. Високий ступінь ФН на ранній стадії РА

більшою мірою пов'язаний із запальною активністю. Надалі перебіг РА призводить до превалювання структурних змін. Великий же приріст антитіл за MCV порівняно з РФ корелював з кількістю ерозій у різні періоди РА.

У хворих, які отримували комплексне лікування із застосуванням CET, спостерігали стримання процесу за даними вказаних значень майже втричі.

За критеріями прогнозу за Van der Helm-van Mil A.H. (2007) проаналізовано зміни прогнозу залежно від методу лікування.

Предикторами несприятливого трудового прогнозу були гострий початок РА (50 %), первинне ураження дрібних суглобів кистей (40 %) і/або гоомілковостопних суглобів (20 %), вік понад 40 років із раннім виявленням позасуглобових проявів (50 %), РФ у високих титрах (63 %), високі вихідні показники активності: II–III ступеня, DAS4 > 4, високі значення числа болючих суглобів (> 18), припухлих суглобів (> 15), індексу Річі (> 18), інтенсивності болю (> 72 мм) за ВАШ (83 %) і ФН (76 %), а також виявлення протягом 3–6 місяців від початку захворювання рентгенологічних змін, що відповідають II стадії РА. Перераховані показники вірогідно частіше виявлялися у хворих, яким не призначався комплекс лікування CET.

Таким чином, у хворих із раннім РА висока клінічна активність (DAS28 $5,23 \pm 0,8$) тривалий період ранкової скрутості, часті виявлення позасуглобових проявів потребують ранньої комплексної терапії. Доклінічний період РА, що визначався за даними АЦЦП та MCV, з ознаками нетривалих артралгій (30 %), підвищеною стомлюваністю (20 %), почуттям оніміння кистей/стоп (13 %), міалгіями,

підливистю, тенденцією до зростання ШОЕ (10 %) потребує раннього призначення СЕТ. Клінічна ефективність СЕТ, відсутність побічних дій, добра переносимість та стійка ремісія СЕТ дозволяють усунути побічні ефекти ПБТ.

Список літератури

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 21-22.
2. *Анналы ревматических заболеваний: материалы Европейского Конгресса по ревматологии [The EULAR Journal], Париж, 18–19 апреля 2008.* — Париж, 2008. — 22 с.
3. АНЦА-асоційовані і кріоглобулінемічні системні васкуліти / Коваленко В.М., Кузьміна Г.П., Бабиніна Л.Я., Проценко Г.О., Урясьєва О.О. — 2008. — С. 41, 59.
4. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 576 с.
5. Годзенко А.А. Поражение сердца при спондилоартропатиях // *Consilium Medicum*. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 6-38.
6. Чичасова Н.В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии // *Лечащий врач*. — 2003. — № 1. — С. 16-19.
7. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Аршинов А.В. Состояние сосудистой стенки, система гемостаза и тромбообразование при ревматических заболеваниях // *Мат-лы Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Современные достижения».* — Ярославль, 2005. — С. 101-103.
8. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Сосудистая стенка, система гемостаза и тромбообразование при ревматических заболеваниях // *Мат-лы международной конференции «Гемореология в микро- и макроциркуляции».* — Ярославль, 2005. — С. 138.
9. *Основы системной энзимотерапии* / Под ред. проф. К.Н. Веремеенко. — Киев, 2004. — 71 с.

Отримано 22.03.11 □

Кузьмина А.П., Маркова Е.Я., Урясьєва О.А.
Кафедра терапии, кардиологии и функциональной
диагностики ФПО ДГМА, г. Кривой Рог

Kuzmina A.P., Markova O.Ya., Uryasyeva O.O.
Chair of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics
of FPE of DSMA, Kryvyi Rih, Ukraine

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ОСНОВЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

ASSESSMENT OF EFFICACY OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY ON THE BASIS OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY

Резюме. Сегодня создан ряд высокоспецифичных лабораторных тестов для определения ревматоидного артрита как быстро прогрессирующего заболевания с агрессивным течением на ранних этапах. Динамическое наблюдение за пациентами, которые принимали препараты системной энзимотерапии в этом периоде заболевания, доказало необходимость включения их в схемы комплексной терапии ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, суставный синдром, системная энзимотерапия.

Summary. To date there was created a number of highly specific lab tests for the detection of rheumatoid arthritis as rapidly progressing disease with aggressive course on early stages. Dynamic monitoring of patients, who received systemic enzyme therapy drugs in this period of the disease, has proved that they have to be included in schemes of complex therapy of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, articular syndrome, systemic enzyme therapy.