

Д.Г. Рекалов

ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

Ключові слова: ревматоїдний артрит, рання діагностика, біомаркери, суглобна деструкція.

ЕРОЗИВНО-ДЕСТРУКТИВНІ УРАЖЕННЯ СУГЛОБОВОГО АПАРАТА ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ: ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ

Резюме. При обстеженні 183 пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом вивчено лабораторні показники, які характеризують запальний процес і суглобову деструкцію. Виявлено взаємозв'язок змін лабораторних показників та суглобової деструкції за даними променевої діагностики. З'ясовано, що С-кінцевий телопептид I та II при первинному обстеженні є предиктором структурних змін суглобів, тоді як рівні матриксної металопротеази-3 та білка YKL-40 асоційовані з суглобовим запаленням.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини із прогресуючим ураженням переважно периферичних синовіальних суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивно-деструктивного поліартриту (Свінцицький А.С. та співавт., 2006). Патологічний вплив РА на організм визначається запальним процесом і подальшою суглобовою деструкцією (Garnero P., 2002). При аналізі клінічного перебігу захворювання виявляються відмінності між пацієнтами, тому важливо первинно ідентифікувати осіб із швидким прогресуванням кістково-деструктивних змін у суглобах, ефективність терапії в яких буде максимальною лише при застосуванні агресивної терапії на ранніх етапах захворювання. За допомогою оцінки біомаркерів у крові або сечі, збір яких технічно легко виконати для проведення необхідного аналізу, можна отримати кількісну оцінку патологічного процесу. Біомаркери є потенційними інструментами в динамічному спостереженні за різними аспектами клінічного та рентгенологічного перебігу РА. Ряд показників розглядається як предиктори прогресування суглобової деструкції (Garnero P., 2002; Lindqvist E. et al., 2005; Geusens P. et al., 2006; Young-Min S., 2007; Marotte H., 2009), але асоціації між біомаркерами в біологічних рідинах організму і суглобовим запаленням вивчені недостатньо. Передбачається, що маркери синовіального запалення можуть служити більш специфічними параметрами активності патологічного процесу, ніж гострофазові показники.

Вивченню ряду важливих субстанцій у патогенезі РА за останні роки присвячена достатня кількість досліджень. Руйнування хряща приводить до деградації колагену типу II, і фрагментів колагену, що є перехресними С-термінальними телопептидами (СТП II) та іншими матриксними білками, такими як хрящовий олігомерний матриксний проте-

їн (ХОМП), які можуть бути оцінені в сироватці крові або сечі (Garnero P., 2000).

Матриксна металопротеаза-3 (ММП-3) і білок YKL-40 або людський глікопротеїн (HC gp39 — human cartilage glycoprotein with molecular weight of 39 kDa), функція якого недостатньо вивчена (2000), ймовірно можуть розглядатися як біомаркери деградації хряща (Schultz N., Johansen J.S., 2010).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — високочутливий метод визначення ерозій порівняно зі звичайним рентгенологічним дослідженням, особливо в ранній період захворювання (McQueen F.M. et al., 1998; Backhaus M. et al., 1999; Klarlund M. et al., 2000). Окрім цього, за допомогою МРТ можливою є візуалізація суглобового запалення. Окрім оцінки синовіту, МРТ дозволяє побачити набряк кісткового мозку як ознаку внутрішньокісткового запального процесу (Jimenez-Voj E. et al., 2007; McQueen F.M. et al., 2007; Dalbeth N. et al., 2009).

Клінічна роль біомаркерів РА на сьогодні остаточно не визначена (Landewe R., 2007; Smolen J.S. et al., 2008). Для встановлення факту, що біомаркери у крові та сечі можуть відображати характер патологічного процесу при розвитку РА, необхідні тривалі проспективні дослідження (Maksymowych W.P. et al., 2009).

Мета проведеного нами дослідження — виявлення клініко-лабораторних параметрів, які могли б прогнозувати прогресуючу суглобову деструкцію, оцінену за допомогою МРТ або звичайної рентгенографії, а також виявлення взаємозв'язку біомаркерів із показниками суглобового запалення, оціненого за допомогою МРТ і шкал клінічної активності захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 183 пацієнти з діагнозом РА (Arnett F.C. et al., 1988), тривалість симптомів захворювання становила менше 1 року, які спостерігалися проспективно протягом 12 міс. Вік пацієн-

тів в середньому становив 47,52±13,05 року, серед включених у дослідження хворих 144 (78,7%) були особами жіночої статі, а 39 (21,3%) — чоловіки; середня тривалість захворювання на момент включення у дослідження — 107,9±16,7 дня. Детальна клінічно-демографічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження наведена в табл. 1.

Клінічне обстеження пацієнтів включало оцінку активності клінічного захворювання відповідно до опитувальника (DAS28), інструментальні й лабораторні дослідження, які проводилися на початку дослідження, а також через 3; 6 і 12 міс.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА, включених у дослідження

Показник	Значення
Фактичний вік, років (M±σ)	47,6±13,1
Вік у дебюті РА, років (M±σ)	36,4±11,2
Тривалість РА, днів (M±σ)	107,9±16,7
Кількість чоловіків/жінок, абс. (%)	39 (21,3)/144 (78,7)
Активність I/II/III, абс (%)	65 (35,5)/104 (56,8)/15(8,2)
Позасуглобові прояви, абс (%):	
– лихоманка	11 (6,0)
– ревматоїдні вузлики	38 (20,7)
– лімфаденопатія	23 (12,6)
– гепатоспленомегалія	8 (4,4)
– анемія	44 (24,0)
– тромбоцитоз	17 (9,3)
– атрофія м'язів	36 (19,7)

Після вихідного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження всім пацієнтам із РА була призначена терапія антиревматичними хворобомодифікуючими препаратами. На початку дослідження базисні хворобомодифікуючі антиревматичні препарати отримували 139 (75,6%) пацієнтів, з яких 55,1% приймали метотрексат у дозі від 10 мг/тиж, лефлуномід — 10%; сульфасалазин — 7,1%, гідроксихлорокін — 2,7%, комбіновану терапію двома базисними антиревматичними препаратами отримували 6,0% відповідно. Через 12 міс спостереження із 167 осіб, які залишилися у дослідженні, хворобомодифікуючі базисні препарати вже отримували 94,6% пацієнтів, при цьому розподіл по групах препаратів суттєво відрізнявся (табл. 2)

Таблиця 2

Лікування хворих на РА під час дослідження

Препарат	Кількість хворих, які застосовували препарат	
	на початок дослідження (n=183)	через 12 міс (n=167)
Метотрексат, n (%)	91 (49,7)	83 (51,5)
Лефлуномід, n (%)	19 (10,4)	27 (16,1)
Сульфасалазин, n (%)	13 (7,1)	6 (3,6)
Гідроксихлорокін, n (%)	5 (2,7)	0 (0,0)
Інгібітори ФНП-α, n (%)	0 (0,0)	3 (1,8)
Комбінації базисних препаратів	11 (6,0)	41 (24,6)
Загалом базисні антиревматичні препарати	139 (75,6)	158 (94,6)
Глюокортикостероїд (ГКС) (≤10 мг/добу*), n (%)	111 (60,5)	79 (47,3)
Нестероїдний протизапальний препарат, n (%)	102 (55,7)	38 (22,8)

*На еквівалент преднізолону.

Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. МРТ-дослідження проводили на апараті «Горизонт GE Signa» (1,5 Тл). Аналізували зображення ділянки кисті і зап'ястя провідної руки, отримане за допомогою приставки для вивчення ділянки зап'ястка (Medical Devices). Зображення оцінювали за шкалою RAMRIS (Östergaard M. et al., 2003), де проводили окремі підрахунки для кісткових ерозій (шкала від 0 до 150), набряк кісткового мозку (0–45) і синовіт (0–9). Звичайні рентгенограми обох кистей були проаналізовані з визначенням індексу Ларсена (ІЛ)

Зразки сечі та крові збирали на початку дослідження, через 3; 6 і 12 міс, зберігалися при температурі –70 °С. Проведена оцінка ревматоїдного фактора (РФ — ІgM), антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП), високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Для оцінки біомаркерів були використані набори (метод ELISA) відповідно до інструкцій виробника: вміст у крові ММР-3, білка sYKL-4; ХОМР; СТП I; ОПГ; у сечі СТП II, скориговані за рівнем креатиніну сечі та оцінені стандартним колориметричним методом.

СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Процедури статистичної обробки включали оцінку взаємозв'язків між рівнями біомаркерів, показниками активності запального процесу (критерії синовіту і набряку кісткового мозку за RAMRIS, дані опитувальника DAS28) були проведені на початку дослідження з використанням одно- і багатофакторного аналізів лінійної регресії. Окремі однофакторні аналізи проводилися з кожним із біомаркерів як пояснюючі компоненти для всіх трьох результатів. Багатофакторні аналізи з узгодженням відомих чинників (вік, стать, лікування базисними антиревматичними препаратами (так/ні), прийом ГКС (так/ні)) і СРБ проводилися за умови значення в одновимірних моделях p<0,15.

Для визначення взаємозв'язку між сукупністю незалежних змінних (чинників) і залежної змінної, базуючись на результатах кореляційного аналізу і отриманих регресійних рівняннях при проведенні простої регресії, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу. При цьому використовували метод покрокового послідовного виключення шляхом видалення із заздалегідь заданого набору змінних тієї, яка мала найменший частковий коефіцієнт множинної кореляції, до того моменту, поки рівень значущості змінної, не досягав критичного (встановленого заздалегідь на рівні 0,05 щодо нульової гіпотези, яка припускає, що видалення змінної не приводить до значущої зміни коефіцієнта множинної кореляції між незалежними і залежною змінними).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з отриманими даними в дебюті РА кількість запалених суглобів (КЗС) (Brennan P. et al., 1996; Möttönen T.T. et al., 1996; Graudal N. et al.,

2000) та кількість болючих суглобів (КБС) (Young A. et al., 1991) корелюють з R -прогресуванням РА, причому ураження ≥ 2 великих суглобів сприяє більш швидкому прогресуванню патологічного процесу (Brennan P. et al., 1996). Вираженість локального запалення/болючість певного ураженого суглоба при РА є міцними предикторами прогресування деструкції останнього ($p < 0,001$), а кожний додатковий бал запального індексу (0–2) збільшує у 3 рази, а болювого індексу (0–3) — у 2 рази ризик прогресування (Voers M. et al., 2001). Через 12 міс спостереження у хворих на РА вірогідно зменшилися КХС і КЗС, ВАШ болю, індекси DAS і HAQ, ШОЕ, титр РФ (виняток — сила кисті, вміст еритроцитів, гемоглобіну і тромбоцитів ($p > 0,05$)) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка клініко-лабораторних показників суглобового синдрому у хворих на РА

Показник	Вихідні значення	Через 12 міс
КХС (M±σ)	16,66±6,2	9,69±5,6*
КЗС (M±σ)	14,52±5,5	8,16±5,3*
ВАШ болю, балів (M±σ)	5,34±1,7	2,86±1,7*
DAS28 (M±σ)	4,43±0,7	3,26±1,2*
СК, кПа/см ² (M±σ)	0,46±0,25	0,52±0,22
ШОЕ, мм/год (M±σ)	35,66±10,9	23,75±10,8*
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	3,77±0,5	3,48±0,4
Гемоглобін, г/л	113,9±9,9	109,7±6,8
Тромбоцити, $\cdot 10^9/л$	242,2±80,1	254,2±77,6

* $p < 0,01$.

Аналіз стартових клінічних, лабораторних та R -показників залежно від статі хворих на РА не виявив суттєвої різниці, що підтверджено дисперсійним аналізом. Проте відзначена тенденція до більш вираженого болювого і запального синдромів у жінок, ніж у чоловіків; у жінок частіше діагностували серопозитивний за РФ варіант РА (відповідно 56,2% і 28,2%, $\chi^2-4,14$; $p=0,042$), дещо частіше виявляли позасуглобові прояви РА. Так, лихоманка і гепатоспленомегалія були лише у жінок, у 31 (22,2%) жінок і 7 (15,4%) чоловіків виявлено ревматоїдні вузлики, лімфаденопатію — у 19 (13,2%) жінок і 4 (10,3%) чоловіків. На зменшення маси тіла >5 кг скаржилися 69 (47,9%) жінок і 14 (35,8%) чоловіків. Лабораторні ознаки анемії відзначали у 39 (27,1%) жінок і 5 (12,8%) чоловіків, проте тромбоцитоз частіше реєстрували у чоловіків — 6 (15,4%), аніж у жінок — 11 (7,6%).

На початку дослідження не спостерігалось суттєвої різниці клініко-лабораторних показників РА у хворих різної статі, через 12 міс їх результат розвитку відрізнявся. Так, у жінок спостерігали значно більші КЗС (відповідно 8,97±4,8 і 6,29±5,9; $p=0,04$), ВАШ болю (відповідно 3,15±1,5 і 2,18±2,1; $p=0,026$) і індекс DAS28 (відповідно 3,47±0,9 і 2,78±1,5; $p=0,024$). Однофакторний дисперсійний аналіз виявив залежність між статтю хворих і: ШОЕ ($p=0,046$), DAS ($p=0,047$). У хворих на РА жінок ІЛ зріс з 6,59±8,3 до 21,41±15,9, у чоловіків — з 5,85±7,1 до 12,59±8,4 відповідно. Якщо на початку дослідження відзначена лише тенденція до більш виражених локальних змін кісткової тканини суглобів у жінок, то наприкінці дослідження різниця стала статистично значимою ($p=0,018$).

У більшості клінічних досліджень прогресування РА не виявлено зв'язку між віком і ступенем деструкції суглобів, але вказано на тенденцію до більш несприятливого прогнозу у разі РА, що розпочався у віці >60 років (Vajocchi G. et al., 2001; Combe V. et al., 2001; Peltomaa R., 2002). Проте всі дослідження, в яких вивчали прогностичну роль віку, лише відокремлювали осіб похилого віку (≥ 60 років) або старшого (наприклад ≥ 55 років) від решти хворих. На нашу думку, такий розподіл не є доцільним, оскільки добре відомо, що пік захворюваності на РА припадає на вік 40–50 років (Symmons D.P.M. et al., 1994), тому ми не виключали можливості, що саме ця або близька вікова група є найбільш прогностично несприятливою. Отже, ми розподілили обстежених хворих на три групи: молодого (≤ 44 роки), середнього (45–59 років) і похилого (≥ 60 років) віку. На початку дослідження ми спостерігали тенденцію до збільшення КХС у хворих похилого віку, а КЗС, DAS, ШОЕ і ІЛ — середнього. У хворих молодого віку всі клініко-лабораторні показники були дещо нижчими, ніж у пацієнтів середнього/похилого віку. Відзначали меншу КХС серед хворих на РА молодого віку (7,45±6,2), ніж середнього (10,4±4,6, $p < 0,05$) і похилого (12,18±5,4; $p=0,021$), а також вищий індекс DAS у хворих середнього віку (3,46±0,9), ніж у пацієнтів молодого віку (2,81±1,4; $p < 0,05$). Динаміка ІЛ у хворих різних вікових груп вірогідно не відрізнялася (відзначена тенденція до більшої деструкції в середньому віці). Проте однофакторний дисперсійний аналіз не виявив суттєвого впливу віку в дебюті РА на жоден клінічний чи лабораторний показник, а також ІЛ через 12 міс спостереження.

Вважається, що найчастіше РА дебютує поступово (Eberhardt K.V., 1996; Peltomaa R., 2002). Опитування пацієнтів і аналіз їх амбулаторних і стаціонарних карт показали, що у 98 (53,6%) дебют хвороби був поступовим — притаманні РА клінічні симптоми виникли повільно протягом ≥ 2 міс. Підгострий початок хвороби (ознаки артриту розвинулись за 1–4 тиж) виявлено у 51 (27,9%) і гострий (за 1–7 днів) — у 34 (18,6%). Аналіз клінічних, лабораторних та R -показників у хворих на РА з різними типами дебюту не виявив суттєвих відмінностей. Виявлено тенденцію до більш вираженого суглобового синдрому у хворих із гострим дебютом.

При включенні у дослідження пацієнтам проводили забір крові, а також МРТ-дослідження зап'ястка, що дозволило визначити вихідні рівні біомаркерів, а також показники шкали RAMIS (табл. 4).

Таблиця 4

Початкові значення біомаркерів, візуальних показників та активності у пацієнтів, включених у дослідження	
Показник	Значення
ОПГ, пмоль/л	3,9 (3,0–5,0)
ХОМП, Од/л	10,8 (8,9–13,1)
СТП І крові, нг/мл	0,37 (0,25–0,52)
СТП ІІ сечі, нг/ммоль	198 (130–314)
УКЛ-40, нг/мл	57 (41–97)
ММП-3, нг/мл	47 (22–83)
СРБ, мг/л	5 (2–10)

Показник	Значення
RAMRIS-синовіт (0–9)	5 (3–6)
RAMRIS-ерозії (0–150)	8 (5–11)
RAMRIS-набряк кісткового мозку (0–45)	2 (1–6)
DAS28 (1–10)	4,4 (3,0–5,1)

Наступним етапом дослідження стало визначення наявності взаємозв'язків між біомаркерами РА, а також показниками суглобового запалення при початковому обстеженні. При проведенні логістичного аналізу до початку дослідження виявлено статистично значущий взаємозв'язок між YKL-40, ММП-3 і ХОМП із значенням шкали синовіту RAMRIS. Ці статистично значущі асоціації зберігалися при аналізі можливого впливу на результати інших чинників (віку, статі, застосування антиревматичної терапії та ГКС).

Таблиця 5

Результати оцінки взаємозв'язку концентраційних показників маркерів кістково-хрящової деструкції та показниками запалення у пацієнтів із раннім РА до лікування

Біомаркер	Одновимірний аналіз				Рівень значущості	Багатофакторний аналіз
	Е-коефіцієнт (95% ДІ)	Стандартизований в R ₂ Е-коефіцієнт	Коефіцієнт детермінації	Рівень значущості		
RAMRIS-синовіт						
ln ОПГ	1,54 (-1,55; 4,62)	0,11	0,01	0,32	–	
ln ХОМП	0,20 (0,07; 0,33)	0,33	0,11	0,002	0,007	
ln СТП I	0,79 (-0,35; 1,92)	0,18	0,03	0,17	–	
ln СТП II	0,59 (-0,17; 1,35)	0,19	0,04	0,16	–	
ln YKL-40	1,34 (0,64; 2,04)	0,40	0,16	<0,001	0,014	
ln ММП-3	0,94 (0,43; 1,46)	0,38	0,15	<0,001	0,009	
СРБ	0,03 (0,01; 0,06)	0,27	0,07	<0,001	0,015	
RAMRIS-набряк кісткового мозку						
ln ОПГ	1,26 (-0,17; 2,68)	0,20	0,04	0,082	0,16	
ln КОМП	-0,0006 (-0,061; 0,061)	0,00	0,00	0,998	–	
ln ЦКП I	-0,10 (-0,62; 0,42)	-0,05	0,01	0,702	–	
ln ЦКП II	0,29 (-0,10; 0,67)	0,19	0,04	0,14	0,29	
ln YKL-40	0,40 (0,07; 0,73)	0,27	0,07	0,019	0,06	
ln ММП-3	0,37 (0,13; 0,61)	0,34	0,12	0,003	0,002	
СРБ	0,02 (0,01; 0,03)	0,39	0,15	0,001	0,002	
DAS28						
ln ОПГ	1,38 (-0,65; 3,41)	0,15	0,02	0,18	–	
ln КОМП	0,17 (-0,36; 0,70)	0,08	0,01	0,52	–	
ln СКТ I	-0,27 (-1,02; 0,49)	0,09	0,01	0,48	–	
ln СКТ II	0,06 (-0,03; 0,15)	0,14	0,02	0,20	–	
ln YKL-40	0,76 (0,28; 1,23)	0,34	0,11	0,002	0,001	
ln ММП-3	0,33 (-0,03; 0,70)	0,20	0,04	0,08	0,024	
СРБ	0,02 (0,01; 0,04)	0,301	0,09	0,007	0,006	

У логістичному аналізі вихідні показники YKL-40, ММП-3 і ХОМП, а також СРБ були статистично достовірно взаємозв'язані з даними RAMRIS-синовіт. Сила взаємозв'язку була дещо вищою для біомаркерів, що вивчалися, порівняно з СРБ (табл. 5). Ці значущі взаємозв'язки зберігалися при узгодженні для можливих комбінацій чинників (вік, стать, прийом антиревматичних препаратів і пероральних ГКС). Після узгодження по рівню СРБ взаємозв'язки залишалися значущими для ХОМП (p=0,01) і YKL-40 (p=0,05), стали статистично незначущими для ММП-3 (p=0,08).

Концентрації YKL-40 і ММП-3 на додаток до СРБ були також значущо взаємозв'язані з RAMRIS (набряк кісткового мозку) (див. табл. 5). Всі асоціації зберігалися значущими в багатофакторних аналізах після узгодження за віком, статтю і особливостями терапії (прийом антиревматичних препаратів і ГКС).

Для затвердження отриманих нами даних щодо стійкого взаємозв'язку між YKL-40 і ММП-3 у плазмі крові та ознаками запалення за даними МРТ, проведено аналіз сили взаємозв'язку активності клінічного процесу з даними опитувальника DAS28. Як показано в табл. 6, рівні ММП-3 і YKL-40 були статистично значущо асоційовані з DAS28. При узгодженні з СРБ тільки асоціація з YKL-40 залишалася значущою (p=0,02). Сила асоціації з DAS28 була міцною для YKL-40, як і для СРБ відповідно із стандартизацією в R₂. Водночас було відзначено істотне перекриття рівнів біомаркерів серед пацієнтів з високою і низькою активністю захворювання.

Використання тимчасового аналізу було необхідне для визначення, які з асоціацій між рівнем YKL-40 і ММП-3 у плазмі крові та запальною активністю спостерігалися при первинному обстеженні і зберігалися протягом періоду спостереження за допомогою лінійних змішаних модельних аналізів. ММП-3, YKL-40, а також СРБ були асоційовані як з ознаками синовіту і набряку кісткового мозку, так і з даними опитувальника DAS28. Значення p зберігалися значущими також при узгодженні з віком, статтю і особливостями лікуванням (див. табл. 6, багатофакторна модель). Асоціації були незалежними для СРБ, за винятком асоціації між YKL-40 і набряком кісткового мозку. Значуща асоціація між ХОМП і RAMRIS (синовіт) при первинному обстеженні не була збережена у процесі тимчасового аналізу. Незначущі тимчасові асоціації виявлено для інших даних біомаркерів із різними результатами. Ця послідовність між перехресним і тимчасовим аналізами підтверджує теорію, що YKL-40 і ММП-

Таблиця 6

Асоціації між рівнями біомаркерів і активністю запального процесу

Маркер	RAMRIS-синовіт		RAMRIS-набряк кісткового мозку		DAS28				
	Одновимірний дисперсійний аналіз	Скоригований рівень значущості	Одновимірний дисперсійний аналіз	Скоригований рівень значущості	Одновимірний дисперсійний аналіз	Скоригований рівень значущості			
	95% ДІ	p	95% ДІ	p	95% ДІ	p			
lnYKL-40	0,71 (0,38; 1,04)	<0,001	0,22	0,22 (0,08; 0,37)	0,003	0,18	0,97 (0,66; 1,21)	<0,001	<0,001
lnММП-3	0,37 (0,15; 0,59)	0,001	0,004	0,16 (0,07; 0,26)	0,001	0,002	0,36 (0,14; 0,58)	0,001	0,004
СРБ	0,02 (0,01; 0,03)	<0,001	–	0,01 (0,01; 0,01)	<0,0	–	0,03 (0,02; 0,04)	<0,001	–

*Корекція за статтю, зростом, терапією (РА-МОДИФ. Лікування, пероральні ГКС) і за СРБ.

З асоційовані із запальною активністю і незалежний від рівня СРБ.

У процесі спостереження відзначено збільшення середнього значення шкали ерозій на МРТ — 1 (0–2,5) через 1 рік спостереження. Так, СТП I при первинному обстеженні був статистично значущо асоційований із подальшою прогресією, оціненою за допомогою RAMRIS (ерозії) через 12 міс. СТП I залишався значущим предиктором у багатофакторному аналізі після узгодження зі статтю, віком, лікуванням і набряком кісткового мозку (табл. 7).

Таблиця 7

Показник	Предиктори ерозій за даними МРТ				
	E-коефіцієнт (95% ДІ)	Стандартизований в R ₂ E-коефіцієнт	Коефіцієнт детермінації	Одно- вимірний аналіз	Багато- вимірний аналіз
In ОПГ	-0,72 (-1,68; 0,25)	-0,18	0,02	0,15	–
In ХОМП	0,13 (-0,34; 0,59)	0,07	0,00	0,59	–
In СТП I	0,32 (-0,01; 0,65)	0,26	0,07	0,05	0,05
In СТП II	0,23 (-0,01; 0,47)	0,24	0,04	0,06	0,25
In YKL-40	0,07 (-0,17; 0,32)	0,07	0,00	0,55	–
In ММП-3	0,12 (-0,05; 0,29)	0,17	0,03	0,16	–
СРБ	0,02 (0,01; 0,03)	0,37	0,14	0,002	0,028

Показники аЦЦП, РФ і DAS28 були виключені з фінальної моделі, оскільки вони не були статистично значущими. Проведений аналіз показав, що на додаток до шкали набряку кісткового мозку в початкових умовах лише СРБ і СТП I були значущими предикторами прогресії, оцінені за допомогою МРТ.

При оцінці взаємозв'язку між показниками прогресії на рентгенограмах і біомаркерами в початкових умовах виявлена асоціація з радіографічною прогресією при однофакторному аналізі й також зберігалися значущі предиктори в багатофакторних аналізах після узгодження з віком, статтю і лікуванням (антиревматична терапія і ГКС). DAS28, RAMRIS (набряк кісткового мозку), рівень анти-ЦЦП і РФ були виключені з фінальної моделі, оскільки вони не були статистично значущими. Крім того, рівні обох маркерів значно нашарувалися між пацієнтами із прогресією і відсутністю такої. На отриманій кривій після проведення аналізу належні відрізки для СТП I (0,30 нг/мл) і СТП II (180 нг/ммоль) були ідентичними. Чутливість і специфічність ідентифікації прогресії становила 82 і 56% для СТП II в сечі і 63 і 68% — для СТП I у плазмі крові відповідно.

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У проведеному дослідженні була використана оцінка змін на МРТ за метою подальшого порівняння з рівнем біомаркерів крові та сечі, що відображають процеси перебігу РА. В результаті проведеної роботи було з'ясовано, що рівні СТП I та II при первинному обстеженні прогнозували прогрес структурних змін, рівні ММП-3 і YKL-40 були в тимчасовому процесі асоційовані зі суглобовим за-

паленням. Отримані дані були стійкими при проведенні декількох досліджень (МРТ, традиційна рентгенографія, суб'єктивна оцінка клінічної активності), асоціації зберігалися після узгодження з можливими факторами, здатними зробити вплив на їх значення.

Найпоширенішою є кількісна оцінка Rö-прогресування РА за Ларсеном і Шарпом. А. Larsen запропонував метод у 1974 р. (модифікація 1977 р.) (Larsen A. et al., 1977). Є і більш пізні модифікації (Larsen A. 1995; Scott D.L. et al., 1995; Kaarela K., Kautiainen H., 1997). За А. Larsen ступінь деструкції суглобів (ІЛ — ерозії, звуження суглобової щілини, остеопороз) оцінюють у балах (0–5) (Larsen A. et al., 1977). За J. Sharp (1985) окремо оцінюють ступінь ерозування суглобів кистей (0–5), зниження висоти міжкісткового простору (0–4 бали). Van der Heijde (1992) додала до методу Шарпа оцінку суглобів стоп (van der Heijde D.M.F.M. et al., 1992). Недоліки існуючих скорингових систем: 1) обмежена інформативність на пізніх стадіях РА, коли зміни у дрібних суглобах кистей/стоп відбуваються повільніше за великі суглоби; 2) прогресування РА суглобів кистей і стоп не відповідає прогресуванню функціональної недостатності, яка більшою мірою визначається ураженням великих суглобів; 3) неможлива кількісна оцінка тяжкості ураження суглобів; 4) оцінка рентгенограм може потребувати додаткового навчання.

Найшвидше ерозії кісткової тканини розвиваються в перші 2–3 роки РА. K. Machold та співавтори (2002) виявили їх у 12,8% хворих на ранній РА з ознаками артриту <3 міс на початкових рентгенограмах, через 1 рік — у 27,6%. Однак проспективне дослідження продемонструвало, що РА прогресує лінійно, а швидкість прогресування не залежить від тривалості (Young A. et al., 1991). Виявлене також зниження швидкості прогресування РА на пізніх стадіях РА (Larsen A., Thoen J., 1987). Класичне дослідження А. Brook, M. Corbett (1977) показало, що у 48% хворих на РА перші ерозії виявляються у суглобах кистей (16%) і стоп (36%), причому у стопах раніше за кисті, що підтверджено проспективним дослідженням в перші 3 роки хвороби ерозії найчастіше з'являлися у метатарсофалангових (28%) та метакарпофалангових (18%) суглобах.

Дослідження, що проводилися раніше, показали асоціацію між СТП I і II та прогресією деструкції суглобів, оціненою за допомогою традиційної рентгенографії (Garnero P. et al., 2002a; b; Landewe R. et al., 2004; Young-Min S. et al., 2007; Marotte H. et al., 2009; Syversen S.W. et al., 2009;). Роль СТП I плазми крові як маркера розвитку ерозій підтверджена рядом досліджень, оскільки була підтверджена асоціація між СТП I плазми крові та пошкодженням кісткової тканини за даними МРТ шкали ерозій та ІЛ. Маркер хрящових змін СТП II сечі можна використовувати лише для прогнозування прогресії, оціненої традиційною рентгенографією, імовірно тому що RAMRIS не включає оцінки стану хрящової тканини. Рівні СТП I плазми крові та СТП II сечі

значно «перекривалися» між пацієнтами із прогресією і без прогресії патологічного процесу. Обидва маркери показали відносно низьку чутливість і специфічність для прогнозування прогресу. Хоча СТП I плазми і СТП II сечі були значущими предикторами на рівні групи, проведене дослідження не підтвердило того, що одиничне вимірювання цих біомаркерів може бути основою для індивідуалізованого підходу прогнозування патологічного прогресування у цих пацієнтів. Комбінація рівнів СТП II сечі та СТП I плазми крові не поліпшила прогностичної значущості цих параметрів, оскільки їх рівні були тісно взаємозв'язані.

Рівні ММП-3 і YKL-40 раніше ймовірно відображали характер хрящової деструкції (Garnero P. et al., 2000; Johansen J.S. et al., 2001; Tchetverikov I. et al., 2003; Young-Min S. et al., 2007), але у власному дослідженні виявлено, що вони були єдиними маркерами синовіального запалення. Це може біологічно пояснюватися експресією двох маркерів, що виробляються макрофагами, синовіальними фібробластами і лейкоцитами (Johansen J.S., 2006; Burrage P.S. et al., 2006).

У нашому дослідженні вперше проаналізовано взаємозв'язок між біомаркерами і характером суглобового запалення, оціненого за даними MRT, але YKL-40 і ММП-3 раніше показали асоціацію з клінічною оцінкою активності захворювання (Johansen J.S. et al., 1999; Peltomaa R. et al., 2001; Visvanathan S. et al., 2007; Knudsen L.S. et al., 2008).

Нами не встановлено асоціації між запаленням або деструкцією суглобів для ХОМП або ОПГ. Раніше проведені дослідження (Geusens P.P. et al., 2006) припускали, що співвідношення RANKL/ОПГ плазми крові є більш перспективним маркером, але використання відповідних лабораторних реактивів дозволило отримати надійніші критерії, ніж RANKL.

У проведеному дослідженні отримано результати, які свідчать про можливість порівняння різних біомаркерів та їх значення щодо віддаленого прогнозу РА. МРТ достатньо вагомий інструмент в оцінці синовіту, набряку кісткового мозку і ерозій (Östergaard M. et al., 2003). При використанні МРТ можливі технічні труднощі, пов'язані з обмеженням кількості суглобів, що вивчаються, точність оцінки обмеженої кількості суглобів може бути зумовлена для кожного дослідження. Оцінка зап'ястя і/або метакарпофалангеальних суглобів методом МРТ показала переваги перед традиційною рентгенографією кистей і стоп (Ejbjerg V.J. et al., 2005). Окрім того, точність наших результатів щодо запалення, оцінена методом МРТ, була підтверджена виявленими асоціаціями з використанням опитувального DAS28.

Пацієнти, включені в дослідження, до первинного дослідження не проходили ніяких умов відбору, їх угруповання проводили на етапах аналізу, щоб не зумовити свідомого впливу на рівні біомаркерів. У аналізі проведено узгодження для режиму терапії, але не можна виключити можливості, що первинне лікування може мати несприятливий

взаємозв'язок між рівнем біомаркерів, активністю захворювання і прогресуванням процесу. Проте прогностичний маркер має також бути використаний, якщо продовжується прогрес суглобової деструкції, незважаючи на лікування, що проводиться. Пацієнтам із високою активністю захворювання необхідно призначити більш агресивну терапію, ефект від якої через тривалий час залежатиме від початкового визначення тактики лікування, із врахуванням рівня прогностичних біомаркерів.

У нашому дослідженні визначена значущість і послідовність асоціацій між запальними процесами і суглобовою деструкцією із використанням ряду біомаркерів.

Ряд чинників може здійснювати вплив на рівень біомаркерів. Ми виключили вплив таких чинників, як вік, стать і лікування, але існують і інші чинники, які можуть робити значущий вплив на досліджувані величини. Ряд біомаркерів, такі як СТП I, показали значну варіацію в різні періоди доби (Christgau S. et al., 2000; Qvist P. et al., 2000). У цьому дослідженні зразки плазми крові бралися приблизно в один і той же час для виключення впливу цього чинника. Наші дані узгоджуються з іншими дослідженнями, де вивчалися особливості змісту біомаркерів у пацієнтів з РА (Syversen S.W. et al., 2009).

Показники, що вивчаються, у процесі подальших досліджень у міру накопичення інформації можуть стати стандартними прогностичними критеріями активності патологічного процесу при РА, нині для цих цілей використовуються анти-ЦЦП і гострофазові показники кісткової деструкції.

ВИСНОВКИ:

1. При первинному обстеженні у пацієнтів, які вивчаються, виявлено, що рівні СТП I і II асоційовані з прогресуючою суглобовою деструкцією, тоді як ММП-3 і sYKL-40 більшою мірою відображають активність суглобового запалення.

2. Використання лише оцінки СТП I крові або СТП II сечі як предиктора прогресування захворювання в окремих пацієнтів, незважаючи на отримані результати, є некоректним.

3. При РА у зв'язку зі складнощами патогенетичних аспектів імунних порушень лише комбінація декількох маркерів може прогнозувати характер розвитку патологічного процесу. Так, СТП I і II можуть мати велике клінічне значення в комбінації з іншими біомаркерами у ролі предикторних детермінант.

ЛІТЕРАТУРА

Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.

Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al. (1999) Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 42: 1232–1245.

Boers M., Kostense P.J., Verhoeven A.C. et al. (2001) Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44: 2242–2246.

- Brennan P., Harrison B., Barrett E. et al.** (1996) Chakravarty K., Scott D., Silman A., Symmons D. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective study. *BMJ*, 313: 471–476.
- Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E.** (2006) Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front. Biosci.* 11: 529–543.
- Christgau S., Bitsch-Jensen O., Hanover Bjarnason N. et al.** (2000) Serum crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone*, 26: 505–511.
- Combe B., Dougados M., Goupille P. et al.** (2001) Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.*, 44: 1736–1743.
- Dalbeth N., Smith T., Gray S. et al.** (2009) Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 279–282.
- Eberhardt K.B., Fex E., Johnson U., Wolheim F.A.** (1996) Associations of HLA-DRB and –DQB genes with two and five year outcome in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 55: 34–39.
- Ejbjerg B.J., Vestergaard A., Jacobsen S. et al.** (2005) The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthritis Rheum.*, 52: 2300–2306.
- Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B.** (1979) Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *Am. J. Med.*, 66: 377–384.
- Fex E., Jonsson K., Johnsson U., Eberhardt K.** (1997) Development of radiographic damage during the first 5–6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br. J. Rheumatol.*, 35: 1106–1015.
- Graudal N., Tarp U., Jurik A.G. et al.** (2000) Inflammatory patterns in rheumatoid arthritis estimated by the number of swollen and tender joints, the erythrocyte sedimentation rate, and hemoglobin: longterm course and association to radiographic progression. *J. Rheumatol.*, 27: 47–57.
- Geusens P.P., Landewe R.B., Garnero P. et al.** (2006) The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.*, 54: 1772–1777.
- Jimenez-Boj E., Nobauer-Huhmann I., Hanslik-Schnabel B. et al.** (2007) Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 56: 1118–1124.
- Johansen J.S., Stoltenberg M., Hansen M. et al.** (1999) Serum YKL-40 concentrations in patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, 38: 618–626.
- Johansen J.S., Kirwan J.R., Price P.A. et al.** (2001) Serum YKL-40 concentrations in patients with early rheumatoid arthritis: relation to joint destruction. *Scand. J. Rheumatol.*, 30: 297–304.
- Kaarela K., Kautiainen H.** (1997) Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 24: 1285–1287.
- Knudsen L.S., Klarlund M., Skjold H. et al.** (2008) Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J. Rheumatol.*, 35: 1277–1287.
- Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E. et al.** (2000) Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 521–528.
- Landewe R.B., Boonen E., van der Heijde D.M.F.M. et al.** (2001) The DAS predicts radiological progression during the following 6 months of observation in a 5 year observational study: an example of advanced longitudinal data analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60(1): 124.
- Landewe R.** (2007) Predictive markers in rapidly progressing rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 80: 8–15.
- Larsen A.** (1995) How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J. Rheumatol.*, 22: 1974–1975.
- Larsen A., Dale K., Eek M.** (1977) Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol. Diagn.*, 18: 481–491.
- Larsen A., Thoen J.** (1987) Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand. J. Rheumatol.*, 16: 395–401.
- Lehtinen J.T., Kaarela K., Ikavalko M. et al.** (2001) Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J. Rheumatol.*, 28: 70–74.
- Li C., Scott D.L., Deodhar A. et al.** (1999) Radiological gradients and predicting the progression of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 97.
- Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J.M. et al.** (2002) Very recent onset arthritis—clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J. Rheumatol.*, 29: 2278–2287.
- Maksymowych W.P., Fitzgerald O., Wells G.A. et al.** (2009) Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J. Rheumatol.*, 36: 1792–1799.
- McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al.** (1998) Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 350–356.
- McQueen F.M., Gao A., Ostergaard M. et al.** (2007) High-grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1581–1587.
- Möttönen T.T., Paimela L., Ahonen J. et al.** (1996) Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the 'sawtooth' strategy. *Arthritis Rheum.*, 39: 996–1005.
- Östergaard M., Peterfy C., Conaghan P. et al.** (2003) OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA–MRI scoring system. *J. Rheumatol.*, 30: 1385–1386.
- Peltomaa R.** (2002) Outcome of early rheumatoid arthritis with special reference to early institution of drug treatment. Academic dissertation. Helsinki, p. 53.
- Peltomaa R., Paimela L., Harvey S. et al.** (2001) Increased level of YKL-40 in sera from patients with early rheumatoid arthritis: a new marker for disease activity. *Rheumatol. Int.*, 20: 192–196.
- Qvist P., Christgau S., Pedersen B.J. et al.** (2002) Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone*, 31: 57–63.
- Scott D.L., Houssien D.A., Laasonen L.** (1995) Proposed modification to Larsen's scoring method for hands and wrists radiographs. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 56.
- Smolen J.S., Aletaha D., Grisar J. et al.** (2008) The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res. Ther.*, 10: 208.
- Symmons D.P.M., Barrett E.M., Bankhead C.R. et al.** (1994) The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br. J. Rheumatol.*, 33: 735–739.
- Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al.** (2009) Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J. Rheumatol.*, 36: 266–272.
- Tchetverikov I., Lard L.R., DeGroot J. et al.** (2003) Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1094–1099.
- van der Heijde D.M.F.M., van Leeuwen M.A., van Riel P.L.C.M. et al.** (1992) Biannual radiographic assessment of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35: 26–34.

Visvanathan S., Marini J.C., Smolen J.S. et al. (2007) Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 34: 1465–1474.

Young A., Cox N., Dixie J., et al. (1991) Early rheumatoid arthritis study (ERAS). Report of first 506 patients. *Arthritis Rheum.*, 34: 48.

Young-Min S., Cawston T., Marshall N. et al. (2007) Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum.*, 56: 3236–3247.

ЭРОЗИВНО-ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВНОГО АППАРАТА ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.Г. Рекалов

Резюме. При обследовании 183 пациентов с ранним ревматоидным артритом изучены лабораторные показатели, которые характеризуют воспалительный процесс и суставную деструкцию. Определена взаимосвязь изменений лабораторных показателей и суставной деструкции по данным лучевой диагностики. Установлено, что С-концевой телопептид I и II при первичном обследовании является предиктором структурных изменений суставов, тогда как уровни матриксной металлопротеазы-3 и белка YKL-40 ассоциированы с суставным воспалением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ранняя диагностика, биомаркеры, суставная деструкция.

JOINTS EROSIIVE AND DESTRUCTIVE CHANGES IN PATIENTS WITH EARLIER RHEUMATOID ARTHRITIS: APPROACHES TO THE DISEASE COURSE PREDICTION

D.G. Rekalov

Summary. 183 patients with earlier rheumatoid arthritis were examined, including laboratory investigation parameters, which characterized joint inflammation and joint destruction. The association between laboratory parameters changes and joint destruction according radiological investigation was established. It was revealed that basic serum levels of C-telopeptide I and II are predictors of changes in the joint structure and matrix metalloproteinase-3 level is associated with joint inflammation.

Key words: rheumatoid arthritis, earlier diagnostics, biomarkers, joint destruction.

Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

«Johnson&Johnson» планує отримати одобрення 11 нових препаратів до 2015 г.

По матеріалам www.bloomberg.com;
www.nasdaq.com; www.firstwordplus.com

«Johnson&Johnson» планує до 2015 г. подати на розгляд в Управління контролю за продуктами харчування та лікарствами США (Food and Drug Administration — FDA) заявки на одобрення 11 нових лікарських засобів та розширення показань до призначення 30 раніше одобрених.

Одним із нових препаратів є варінеузумаб (чоловічі моноклональні антитіла), призначений для лікування хвороби Альцгеймера. «Сьогодні всі відомі препарати спрямовані на уповільнення процесу формування бляшок в головному мозку, ми ж сподіваємося повністю зупинити прогресування захворювання», — зауважив Хуссейн Манжі (Husseini Manji), голова підрозділу «Johnson&Johnson», що займається розробками в області неврології. Дослідження цього лікарського засобу проводиться спільно з компанією «Pfizer Inc». Їхні перші результати очікуються до середини 2012 г.

До кінця 2011 г. «Johnson&Johnson» планує отримати від FDA дозвіл на розшире-

ння показань до призначення препарату Xalerto®/Ксалерто® (ривароксабан) — таблетованого антикоагулянта, що виробляється спільно з «Bayer Schering Pharma». Сьогодні він одобрений для застосування з метою профілактики венозної тромбоемболії у дорослих, які перенесли протезування колінного або тазобедренного суглоба. Завдяки масштабній програмі клінічних досліджень «Johnson&Johnson» розраховує отримати дозвіл на призначення препарату пацієнтам з мерцательної аритмією, для вторичної профілактики гострого коронарного синдрому та профілактики венозної тромбоемболії у важкохворих з іммобілізацією.

За прогнозами аналітика Деррека Сана (Derrick Sung) до 2015 г. компанія може отримати близько 6 млрд дол. США від продажів таких недавно одобрених FDA препаратів: Stelara®/Стелара® (устекінумаб) для лікування псоріазу, Simponi® (голімумаб) для лікування ревматоїдного артриту, Zytiga® (абіретерон) для лікування раку простати, Edurant® (рилпивірин) для лікування ВІЧ та Xalerto® для профілактики тромбозів.

На фондовій біржі Нью-Йорка на минулому тижні ціна акцій «Johnson&Johnson» знизилася на 21 цент, склавши 65,51 дол.