

О.П. Борткевич

Інститут кардіології, Київ

ПРОГРЕСУВАННЯ ЛОКАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА РАННІЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ПРОГНОЗУВАННЯ ЙОГО ПЕРЕБІГУ

Ключові слова: ранній ревматоїдний артрит, локальні зміни суглобів, прогнозування.

Резюме. Вивчення закономірностей прогресування раннього ревматоїдного артриту (рРА) — одна з найбільш актуальних проблем сучасної ревматології. Метою дослідження було створення математичної прогностичної моделі прогресування локальних змін суглобів у хворих на РА тривалістю ≤ 24 міс на основі результатів трирічного клініко-лабораторного і рентгенологічного моніторингу. За допомогою статистичного методу покрокової логістичної регресії отримали прогностичну модель, яка включала такі прогностичні фактори: наявність ерозій на рентгенограмі в ранній (до 2 років) стадії РА, жіноча стать, титр ревматоїдного фактора (РФ) $\geq 1:40$ в дебюті, артрит трьох великих суглобів і більше, пізній початок базисної терапії (через 12 міс і пізніше після появи перших ознак артриту). За наявності у хворого на рРА всіх 5 факторів імовірність того, що через 3 роки індекс Ларсена буде ≥ 20 балів становить 91,23%. Виокремлені 4 групи ризику прогресування локальних змін суглобів, що дозволяє оптимізувати патогенетичну терапію рРА.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — найпоширеніша у світі форма запального артриту, яка вражає близько 0,5–1% населення. Економічні втрати від РА порівнянні з такими ішемічної хвороби серця (Callahan L.F., 1998).

Перебіг РА значно варіює від легкої «лімітованої» форми до тяжкої деструкції суглобів протягом перших років хвороби (Young A. et al., 2002). Відомо, що локальні зміни кісткової тканини суглобів у хворих на РА виникають рано, найбільш швидко прогресують в перші роки виникнення (Hulsmans H.M. et al., 2000). Протягом перших двадцяти років захворювання близько 90% пацієнтів з РА втрачають дієздатність (Buckley C.D., 1997). В той же час існує лише відносно короткий проміжок часу від початку захворювання, в якому початок базисної терапії може призвести до суттєвого гальмування прогресування хвороби і збереження якості життя таких хворих (Emery P. et al., 2002). Все це вимагає пошуку прогностичних факторів прогресування РА з метою визначення груп ризику швидкого розвитку деструктивних змін у суглобах і формування індивідуального підходу до патогенетичної терапії хворих на ранній РА (рРА).

Отже, мета дослідження — вивчення закономірностей і математичне моделювання прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів у хворих на рРА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 56 хворих на РА, у яких від появи перших ознак артриту до початку

дослідження минуло не більше 24 міс (табл. 1). Діагностику РА здійснювали з урахуванням класифікаційних критеріїв РА, рекомендованих ACR (Arnett F.C. et al., 1988). Рентгенологічну стадію РА визначали за O. Steinbrocker та співавторами (1949): I — навколосуглобовий остеопороз без ерозивних змін, II — сполучення остеопорозу, незначної деструкції хряща і субхондральної кісткової тканини, III — остеопороз зі значною деструкцією хрящової та кісткової тканини, IV — анкілоз суглобу. Активність РА (0, I, II, III ступеня) визначали за критеріями, запропонованими III Національним конгресом ревматологів України (Коваленко В.Н., Проценко Г.А., 2002). Суглобовий протокол, згідно з яким проводили обстеження пацієнтів, включав визначення кількості болісних (КБС) і запалених (КЗС) суглобів

Таблиця 1
Клініко-демографічна характеристика хворих на рРА

Показник	У хворих на рРА (n=56)
Фактичний вік, років (M±σ)	47,52±13,05
Вік дебюту РА, років (M±σ)	46,55±13,03
Тривалість РА, міс (M±σ)	14,91±6,7
Кількість чоловіків/жінок, абс. число (%)	17 (30,36)/39 (69,64)
Кількість хворих зі СПРА*, абс. число (%)	28 (50)
Рентгенологічна стадія I/II, абс. число (%)	24 (42,86)/32 (57,14)
Активність I/II/III ступеня, абс. число (%)	19 (33,93)/28 (50)/9 (16,07)
Позасуглобові прояви, абс. число (%):	
лихоманка	3 (5,36)
ревматоїдні вузлики	19 (33,93)
лімфаденопатія	11 (19,64)
гепатоспленомегалія	3 (5,36)
анемія	18 (32,14)
тромбоцитоз	5 (8,93)
атрофія м'язів	12 (21,43)

*Серопозитивний РА.

(максимально — 28), 10 см візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю (Huskisson E.C., 1982), Disease Activity Score (DAS) (Scott D.L. et al., 1995), стандартні загально-клінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові. Для оцінки локальних змін кісткової тканини суглобів використовували метод A. Larsen та співавторів (1977), за яким ураження певних суглобів кистей і стоп оцінювали в балах від 0 (нормальний суглоб) до 5 (груба деструкція — повне руйнування суглобових поверхонь).

Згідно з протоколом дослідження планові клініко-лабораторні обстеження хворих здійснювали кожні 6 міс, рентгенологічне дослідження кистей і стоп у стандартній передньозадній проекції — щорічно.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATGRAPHICS plus v.3. Для оцінки вірогідності відмінностей середніх показників використовували парний або непарний тест Стьюдента. Однофакторний або багатфакторний дисперсійний аналіз застосовували для визначення вірогідності впливу одних показників на інші. Математичне моделювання прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів виконували за допомогою покрокової логістичної регресії. Цей аналіз також дозволив оцінити ймовірність виявлення прогресування деструкції суглобів або зниження функціонального статусу за наявності або відсутності того чи іншого прогностичного фактору (або їх груп) у моделі та сформулювати групи ризику. Для формування груп ризику ми використовували 25, 50 і 75 перцентілі ймовірності виявлення прогресування деструкції суглобів або зниження функціонального статусу. Крім того, для кожного прогностичного фактору ми вивчали показники їх позитивної (ППВ) та негативної (НПВ) прогностичної величини і точність.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після початкового комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження всім хворим на рРА була призначена базисна терапія (метотрексат, натрію ауротіомалат, сульфазалазин). Якщо нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) незадовільно контролювали больовий і запальний синдром у хворих, їм призначали глюкокортикостероїди (ГКС) (преднізолон або метилпреднізолон) коротким курсом в дозі 10–30 мг/добу на еквівалент преднізолону з подальшим зниженням їх дози до підтримувальної 5–10 мг/добу на еквівалент преднізолону. Тривало застосовували ГКС для проведення так званої міст-терапії, тобто з метою адекватного контролювання запального синдрому в період очікування ефекту базисних препаратів. У разі недостатньої ефективності, але задовільної переносимості базисного препарату в цільовій дозі його комбінували з іншим базисним препаратом (як правило, гідроксихлорохіном, як більш безпечним). У разі неефективності або розвитку небезпечних побічних явищ базисний препарат змінювали на інший (один із наведених або лефлуномід). У 22 (39,29%) хворих базисний пре-

парат було змінено через його неефективність, у 19 (33,93%) — виникнення побічних ефектів.

Після початку базисної терапії спостерігали позитивну динаміку клініко-лабораторних показників (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка клініко-лабораторних показників суглобового синдрому у хворих на рРА на різних етапах спостереження

Показник	Етапи спостереження, роки	
	0	3
КБС, (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*
DAS (M±σ)	4,43±0,7	3,26±1,2*
ШОЕ, мм/год (M±σ)	35,66±10,9	23,75±10,8*
Еритроцити, ×10 ¹² /л	3,77±0,5	3,48±0,4
Гемоглобін, г/л	113,9±9,9	109,7±6,8
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	242,2±80,1	254,2±77,6
РФ, медіана	1:80	1:40**

*p<0,01; **p<0,05. РФ – ревматоїдний фактор.

Результати численних клінічних досліджень ефективності базисних препаратів у хворих на РА (Maravic M. et al., 1999; Strand V. et al., 1999; Rau R. et al., 2000; Sharp J.T. et al., 2000), а також закінчення рРА (Brennan P. et al., 1996; Harrison B., Symmons D., 2000; Uhlig T. et al., 2000; Rau R. et al., 2002) свідчать про невпинне прогресування локальних змін в уражених суглобах за даними рентгенографії незважаючи на суттєве клінічне покращання на тлі тривалого лікування. Якщо на початку дослідження у пацієнтів діагностували РА лише I та II рентгенологічної стадії (у 42,86 і 57,14% відповідно), то через 3 роки РА I рентгенологічної стадії (тобто без ерозій) не діагностовано, II стадії виявлено у 43 (76,79%), III стадії — у 13 (23,21%).

В середньому ступінь локальних змін кісткової тканини суглобів за Ларсеном підвищився з 6,07±7,4 до 18,73±14,6 (p<0,0001), що в перерахунок на частину від максимально можливого ураження складає 3,81 та 11,71% відповідно. Найбільший приріст індексу Ларсена відзначали в перший рік спостереження, в подальшому швидкість прогресування за даними рентгенологічного дослідження зменшилась (рис. 1). Отримані дані збігаються з результатами інших дослідників, згідно з якими найбільш швидко локальні зміни в кістковій тканині у хворих на рРА відбуваються в перші два роки хвороби (Bukhari M. et al., 2002).

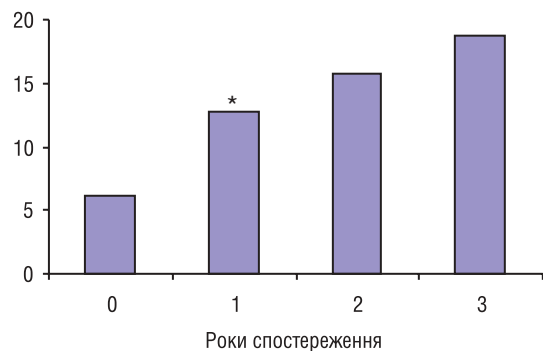


Рис. 1. Швидкість прогресування локальних змін кісткової тканини у хворих на рРА за даними рентгенографії. *p<0,01

У нашому дослідженні в окремих випадках динаміка змін була різною — від рекортікації ерозій до значної деструкції кісткових поверхонь суглобів. Тому наступним етапом нашої роботи було з'ясування причин цих відмінностей, оцінка ступеня впливу демографічних, клінічних, лабораторних та рентгенологічних показників на прогресування рРА і створення математичної моделі прогнозування швидкого прогресування рРА протягом 3 років.

Якщо стосовно інших можливих прогностичних факторів погляди дослідників розбігаються, то, на думку більшості авторів, РФ у певному титрі у дебюті хвороби — незалежний предиктор швидкого прогресування рРА (Brennan P. et al., 1996; Harrison B., Symmons D., 2000; Combe B., 2001; Bukhari M. et al., 2002).

За 3 роки дослідження кількість серопозитивних хворих на рРА збільшилась від 28 (50%) до 34 (60,71%). Як на початку, так і по закінченні дослідження у пацієнтів зі СПРА виявлено значно більшу КЗС ($p < 0,05$), вищі оцінку вираженості болю за ВАШ ($p < 0,01$), індекс DAS ($p < 0,05$), ШОЕ ($p < 0,01$), індекс Ларсена ($p < 0,05$), ніж у хворих з серонегативним варіантом (СНРА).

У разі СПРА індекс Ларсена підвищився від $7,75 \pm 7,6$ до $23,52 \pm 15,4$ бала ($p < 0,0001$), тоді у разі серонегативного варіанту РА (СНРА) — від $4,39 \pm 6,9$ до $13,59 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$), наприкінці дослідження індекс Ларсена склав відповідно 14,7 та 8,49% від максимально можливого показника. У хворих на СПРА швидше збільшувалась кількість ерозованих суглобів (рис. 2): якщо на початку дослідження відмінності були не суттєвими, через 3 роки за наявності СПРА суглобів з ерозіями на рентгенограмах було значно більше, ніж у хворих на СНРА. Потрібні результати отримали R. Rau та співавтори (2002). Під час однофакторного дисперсійного аналізу виявлено вірогідний вплив титру РФ в дебюті хвороби на індекс Ларсена через 3 роки ($p < 0,0001$).

Результати багатьох досліджень свідчать про зв'язок між ступенем локальних змін кісткової тканини суглобів у дебюті хвороби до початку базисної терапії та прогресуванням рРА (Uhlig T. et al., 2000; Combe B. et al., 2001). В той же час опубліковано

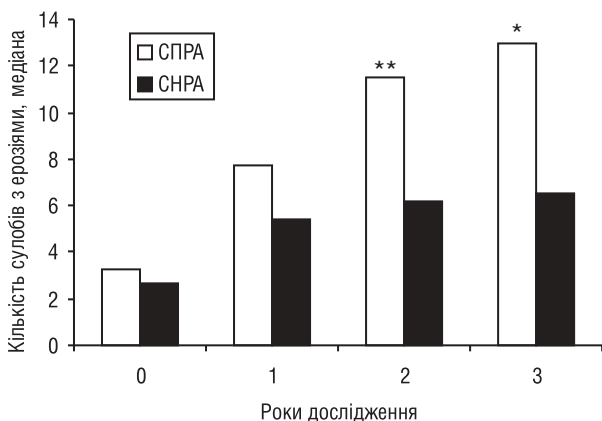


Рис. 2. Динаміка кількості ерозованих суглобів у хворих з різними сероваріантами рРА в дебюті. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

дані про відсутність такого зв'язку (Mottonen T.T. et al., 1996; Wolfe F., Sharp J.T., 1998). Тому ми вважали за доцільне вивчити результати лікування хворих на рРА за даними їх клінічного та рентгенологічного обстеження через 3 роки залежно від початкових змін, виявлених на рентгенограмах.

На початку дослідження індекс Ларсена у хворих на рРА коливався від 0 до 27 балів (0 і 16,88% відповідно від максимально можливого), через 3 роки — від 3 до 70 балів (1,88 та 43,75% відповідно від максимально можливого). За даними багатофакторного дисперсійного аналізу на ступінь деструкції суглобів за Ларсеном на початку дослідження (тривалість $PA \leq 2$ роки) впливали демографічні, клінічні й лабораторні показники: тривалість хвороби ($p = 0,0001$), симетричний поліартрит в дебюті ($p = 0,0004$), титр РФ ($p = 0,006$), артрит ≥ 3 великих суглобів ($p = 0,008$), індекс DAS ($p = 0,011$), КБС ($p = 0,042$) і КЗС ($p = 0,049$).

Розподіл хворих на рРА залежно від наявності (індекс Ларсена ≥ 1) або відсутності ерозій на початкових рентгенограмах виявив, що у хворих без ерозій приріст індексу Ларсена склав $8 \pm 2,9$ бала, з ерозіями — $16,16 \pm 10,3$ бала (підвищився від $10,63 \pm 6,9$ до $26,78 \pm 14,7$), тобто вдвічі перевищував такий у хворих на рРА без ерозій. Дисперсійний аналіз виявив залежність величини індексу Ларсена через 3 роки від його початкового значення ($p < 0,0001$).

Щодо можливого прогностичного значення статі для прогресування деструкції суглобів у хворих на рРА існують протилежні думки — від відсутності будь якого зв'язку (Uhlig T. et al., 2000; Combe B. et al., 2001) до суттєвого впливу чоловічої (Brennan P. et al., 1996) або жіночої (Fex E. et al., 1996) статі на швидкість прогресування. За даними E. Fex та співавторів (1996), жіноча стать — незалежний предиктор швидкого прогресування хвороби у пацієнтів з рРА.

Аналіз початкових клінічних, лабораторних та рентгенологічних показників залежно від статі хворих не виявив статистично суттєвих відмінностей, що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Проте відзначали тенденцію до більш вираженого больового і запального синдромів у жінок, ніж у чоловіків. Крім того, у жінок частіше діагностували СПРА (у 58,9 та 29,41% відповідно; $\chi^2 = 4,14$; $p = 0,042$). У пацієнтів із рРА жіночої статі дещо частіше виявляли позасуглобові прояви хвороби.

Незважаючи на те, що на початку дослідження ми не спостерігали суттєвих відмінностей клініко-лабораторних показників РА у хворих різної статі, через 3 роки вони відрізнялися. Так, у пацієток з РА було значно більше, ніж у чоловіків, запалених суглобів ($8,97 \pm 4,8$ та $6,29 \pm 5,9$ відповідно; $p = 0,04$), більш виражений біль за ВАШ ($3,15 \pm 1,5$ та $2,18 \pm 2,1$ відповідно; $p = 0,026$) та вищий індекс DAS ($3,47 \pm 0,9$ та $2,78 \pm 1,5$ відповідно; $p = 0,024$). В однофакторному дисперсійному аналізі виявлено залежність між статтю хворих на РА і ШОЕ ($p = 0,046$) та DAS ($p = 0,047$).

У пацієнок з рРА індекс Ларсена підвищився від $6,59 \pm 8,3$ до $21,41 \pm 15,9$, у чоловіків — від $5,85 \pm 7,1$ до $12,59 \pm 8,4$. Якщо до початку дослідження відзначали лише тенденцію до більш виражених локальних змін в кістковій тканині суглобів у жінок, ніж у чоловіків, то наприкінці спостереження відмінності набули статистичної достовірності ($p=0,018$). Привертає увагу різний темп деструкції суглобів у жінок і чоловіків. У жінок встановлено значне і вірогідне підвищення індексу Ларсена у перший рік після лікування ($p=0,003$), протягом другого і третього років приріст був меншим і статистично не суттєвим. У чоловіків крива прогресування локальних змін у кістковій тканині суглобів мала майже лінійний характер, щорічний приріст індексу Ларсена був невірогідним.

За даними однофакторного дисперсійного аналізу стать мала суттєвий вплив на індекс Ларсена через 3 роки в обстежених хворих на рРА ($p=0,0023$).

Аналіз клінічних досліджень ефективності сучасних базисних препаратів і досліджень прогресування рРА дозволили Р. Емеру та співавторам (2002) стверджувати, що існує відносно короткий проміжок часу від початку захворювання, в якому проведення базисної терапії може призвести до суттєвого гальмування прогресування хвороби і збереження якості життя таких хворих. Тому автори рекомендують починати базисну терапію навіть у разі припущення наявності РА за певними клінічними ознаками. Отже, зрозуміло, що період від початку хвороби, тобто від появи перших ознак артриту, до проведення базисної терапії може мати певне прогностичне значення.

У разі призначення пацієнтам з рРА базисних препаратів протягом першого року хвороби наприкінці періоду спостереження виявлено менше КБС ($8,17 \pm 5,7$ та $11,46 \pm 4,9$ відповідно; $p=0,013$) і КЗС ($6,83 \pm 5,6$ та $9,69 \pm 4,4$ відповідно; $p=0,021$), вираженість болю за ВАШ була меншою ($2,47 \pm 1,7$ та $3,31 \pm 1,7$ відповідно; $p=0,035$), індекс DAS знизився ($2,96 \pm 1,2$ та $3,6 \pm 0,9$ відповідно; $p=0,018$). Однофакторний дисперсійний аналіз виявив залежність КБС ($p=0,025$) та індексу DAS ($p=0,047$) від терміну початку базисної терапії.

Індекс Ларсена підвищився у разі початку патогенетичного лікування через ≤ 12 міс після виникнення хвороби від $4,67 \pm 3,3$ до $14,5 \pm 10,3$ ($p<0,001$) бала, в термін 13–24 міс — від $7,15 \pm 7,6$ до $23,62 \pm 17,3$ бала ($p<0,001$). Приріст показника в першому випадку був значно меншим, ніж у другому і склав $6,14$ та $10,29\%$ відповідно від максимально можливого. Результати однофакторного дисперсійного аналізу демонструють вірогідний вплив тривалості хвороби до початку дослідження (тобто періоду від появи перших ознак артриту до призначення базисної терапії) на індекс Ларсена через 3 роки ($p<0,0001$).

Прогностична роль клініко-лабораторних параметрів активності рРА (КБС, КЗС, DAS, ВАШ, ШОЕ) остаточно не з'ясована. В окремих дослідженнях виявлено зв'язок між деякими з них і прогресуван-

ням рРА (Hulsmans H.M. et al., 2000; Rau R. et al., 2002).

За даними обстеження пацієнтів з рРА не виявлено впливу будь-якого з початкових клініко-лабораторних показників на індекс Ларсена через 3 роки ($p>0,05$). Зв'язок між початковою активністю хвороби і середнім індексом Ларсена наприкінці дослідження також був несуттєвим ($p=0,14$). Отримані результати можна пояснити тим, що активність РА і її клініко-лабораторні показники дуже лабільні, особливо на ранніх стадіях РА, і здатні суттєво знижуватися під впливом, наприклад, системного застосування ГКС. Тому в обстеженій групі ми обрали хворих, у яких протягом перших кількох місяців дослідження відзначали персистування високих рівнів тих чи інших клініко-лабораторних показників, а саме: $K3C \geq 6$, $DAS \geq 4$, $ВАШ \geq 5$, $ШОЕ \geq 30$ мм/год у жінок або ≥ 20 мм/год у чоловіків.

Найбільш інформативним серед перелічених був індекс DAS. У тих пацієнтів, у яких протягом перших трьох місяців лікування індекс DAS був нижчим 4, індекс Ларсена за 3 роки спостереження підвищився від $4,46 \pm 5,5$ до $14,5 \pm 11,4$ бала ($p<0,001$). У разі тримісячного персистування $DAS \leq 4$ балам індекс Ларсена підвищився від $7,71 \pm 8,7$ до $22,96 \pm 16,3$ бала ($p<0,001$). Приріст показника у хворих з $DAS \geq 4$ вірогідно перевищував такий у хворих з $DAS < 4$ ($p=0,014$). Однофакторний дисперсійний аналіз виявив суттєвий вплив тривало високого DAS на індекс Ларсена через 3 роки ($p=0,047$).

Вплив ураження тих чи інших суглобів на прогресування РА вивчали в декількох дослідженнях (Brennan P. et al., 1996; Visser H. et al., 2002). Так, за даними Н. Visser та співавторів (2002), артрит 3 великих суглобів і більше в дебюті — незалежний предиктор розвитку персистувального ерозивного РА. В дослідженні Р. Brennan та співавторів (1996) ураження 2 великих суглобів і більше мало прогностичне значення для прогресування рРА протягом 1 року.

Артрит хоча б одного великого суглоба на початку дослідження виявлено у 80,36%, 2 великих суглобів і більше — у 60,71%, 3 великих суглобів і більше — у 41,07% хворих на рРА. Найбільше значення для віддалених результатів лікування хворих на рРА залежно від наявності артриту тієї чи іншої кількості великих суглобів за даними клініко-лабораторних і рентгенологічного дослідження має ураження 3 суглобів і більше. Більшість пацієнтів з артритом 3 великих суглобів і більше становили хворі на СПРА (76%). Як до початку дослідження, так і після його закінчення у хворих на артрит 3 великих суглобів і більше у порівнянні з рештою пацієнтів більш вираженим був суглобовий синдром.

У хворих на артрит 3 великих суглобів і більше приріст індексу Ларсена значно переважав такий у решти пацієнтів ($15,76 \pm 10,3$ та $10,16 \pm 6,9$ відповідно; $p=0,003$). Наприкінці дослідження у хворих на артрит середній індекс Ларсена склав $15,35 \pm 10,4\%$, у решти — $8,77 \pm 6,7\%$ від максимально можливого. Монофакторний дисперсійний

аналіз виявив значну залежність індексу Ларсена через 3 роки від наявності артриту 3 великих суглобів і більше на початку дослідження ($p=0,005$).

Існують дані про тенденцію до гіршого прогнозу хвороби за умови її дебюту в осіб похилого віку (Combe B. et al., 2001), поступового початку РА (Fleming A. et al., 1976). Ми не виявили значного впливу віку хворих, типу дебюту (гострий/підгострий/поступовий), ураження суглобів у дебюті (моноартрит/олігоартрит/поліартрит) на прогресування локальних змін у суглобах.

З метою виокремлення груп ризику швидкого прогресування локальних змін у суглобах за даними рентгенографії у хворих на рРА ми спробували розробити математичну модель прогнозування цієї патології. Метод покрокової логістичної регресії дає можливість створити систему прогнозування, а також не тільки визначити незалежні предиктори швидкого прогресування деструкції суглобів, але й ступінь імовірності їх виникнення, що має надзвичайно важливе значення для створення індивідуалізованих схем патогенетичного лікування.

Отже, на основі клінічних спостережень і результатів багатофакторного дисперсійного аналізу ми виділили наступні чинники, що найбільше впливають на прогресування локальних змін в суглобах за даними рентгенографії у хворих на рРА: термін від появи перших ознак артриту до початку базисної терапії (≤ 12 міс/ > 12 міс), індекс Ларсена на початку дослідження, тривалість хвороби до початку дослідження, артрит 3 великих суглобів та більше на початку дослідження, стать, титр РФ і сероваріант хвороби. Ці показники були включені в попередню логістичну модель як можливі предиктори. Залежним фактором було вибрано індекс Ларсена через 3 роки, який відповідно до вимог методу кодовано двома цифрами — 0 (індекс Ларсена < 20) або 1 (індекс Ларсена ≥ 20). Потім покроково кожний незалежний фактор, який виявився статистично не суттєвим ($p > 0,05$) був усунутий з моделі поки ми не отримали статистично вірогідну логістичну регресійну модель, яка включала такі показники:

X_1 — наявність ерозій на рентгенограмі в ранній стадії (до 2 років) РА ($p < 0,00001$);

X_2 — жіноча стать ($p = 0,036$);

X_3 — титр РФ $\geq 1:40$ ($p = 0,007$);

X_4 — артрит 3 великих суглобів і більше ($p = 0,0013$);

X_5 — пізній початок базисної терапії (через > 12 міс після появи перших ознак артриту) ($p = 0,008$).

Отримана функція покрокового логістичного регресійного аналізу стосовно прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів у хворих на рРА має такий вигляд:

$$y = \frac{\exp(\psi)}{1 + \exp(\psi)}$$

де $\psi = -6,91 + 0,81X_1 + 5,88X_2 - 5,7X_3 - 5,3X_4 - 3,99X_5$, $p < 0,00001$.

Представлена логістична модель дозволяє прогнозувати перебіг локальних змін в суглобах за даними рентгенографії з імовірністю 91,23%. Точність

прогностичної моделі (тобто відсоток хворих, у яких прогноз згідно з моделлю був вірним) склала 73,21%, позитивна (ППВ) — 60% і негативна прогностична величина НПВ — 78,05%.

Більш глибокий покроковий аналіз дозволив нам виділити чотири групи ризику за ймовірністю виявлення ознак прогресування рРА на рентгенограмах кистей і стоп в наступні 3 роки, яку ми представили у вигляді простого алгоритму (табл. 3).

Таблиця 3
Групи ризику прогресування раннього РА в наступні 3 роки

Група ризику	Імовірність	Прогностичні фактори				
		1	2	3	4	5
1-ша	0,91	+	+	+	+	+
	0,84	+	-	+	+	+
	0,8	+	+	+	+	-
	0,79	+	+	-	+	+
	0,75	+	+	+	-	+
	0,74	+	-	+	+	-
	0,73	+	+	-	-	+
2-га	0,71	+	+	-	+	-
	0,68	+	+	+	-	-
	0,67	+	-	+	-	+
	0,66	+	-	-	+	+
	0,64	+	+	-	-	-
3-тя	0,61	+	-	-	-	+
	0,54	+	-	-	-	-
	0,39	-	+	+	+	+
	0,38	-	-	+	+	+
	0,31	-	+	+	+	-
	0,31	-	-	+	+	-
4-та	0,26	-	+	-	+	+
	0,25	-	-	-	+	+
	0,22	-	+	+	-	+
	0,2	-	-	-	+	-
	0,15	-	+	+	-	-
	0,1	-	-	+	-	-
	0,05	-	+	-	-	-
0,05	-	-	-	-	+	

Примітки. 1 — наявність ерозій на рентгенограмі в ранній стадії РА; 2 — жіноча стать; 3 — титр РФ $\geq 1:40$; 4 — артрит 3 великих суглобів і більше в дебюті; 5 — пізній початок базисної терапії.

ППВ та НПВ, а також точність кожного з отриманих прогностичних факторів наведені в табл. 4.

Таблиця 4
ППВ та НПВ і точність отриманих прогностичних факторів (%)

Прогностичний фактор	ППВ, %	НПВ, %	Точність
Наявність ерозій на рентгенограмі	53,13	91,67	69,64
Жіноча стать	33,33	88,24	44,64
РФ $\geq 1:40$	42,86	85,71	66,07
Артрит 3 великих суглобів і більше	52,17	90,9	75
Пізній початок базисної терапії	38,46	83,33	62,5

ВИСНОВКИ

1. У хворих на рРА (тривалість ≤ 2 роки) прогресування локальних змін суглобів на рентгенограмах у перші 3 роки складає в середньому 4,22 бала (за індексом Ларсена); найбільш локальні зміни прогресують на першому році (4,08% від максимально можливого значення індексу Ларсена), на другому і третьому роках — прогресування сповільнюється (2,01 та 1,82%).

2. Серед демографічних, клініко-лабораторних і рентгенологічних показників вірогідне прогностичне значення щодо прогресування локальних змін в суглобах у хворих на рРА мають наявність

ерозій на рентгенограмі в ранній стадії (до 2 років) РА, жіноча стать, титр РФ \leq 1:40 в дебюті, артрит 3 великих суглобів і більше, пізній початок базисної терапії (через >12 міс після появи перших ознак артриту).

3. Отримана логістична регресійна модель, а також зручний алгоритм, створений на її основі, дозволяють з точністю 73,21% прогнозувати прогресування локальних змін у суглобах у хворих на рРА в наступні 3 роки і виокремити групу хворих високого ризику прогресування, які потребують більш агресивної патогенетичної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

Коваленко В.Н., Проценко Г.А. (2002) III Национальный конгресс ревматологов Украины. Doctor, 1: 15–18.

Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S., Medsger T.A., Mitchell D.M., Neustadt D.H., Pinals R.S., Schaller J.G., Sharp J.T., Wilder R.L., Hunder G.G. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31: 315–324.

Brennan P., Harrison B., Barrett E., Chakravarty K., Scott D., Silman A., Symmons D. (1996) A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective study. BMJ, 313: 471–476.

Buckley C.D. (1997) Science, medicine, and the future. Treatment of rheumatoid arthritis. BMJ, 315: 236–238.

Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J., D.G.I. Scott, Symmons D.P.M., Silman A.J. (2002) Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. Arthritis Rheum., 46: 906–912.

Callahan L.F. (1998) The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures. J. Rheumatol., 25: 8–12.

Combe B., Dougados M., Goupille P., Cantagrel A., Eliaou J.F., Sibilia J., Meyer O., Sany J., Daures J.P., Dubois A. (2001) Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum., 44: 1736–1743.

Emery P., Breedveld F.C., Dougados M., Kalden J.R., Schiff M.H., Smolen J.S. (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 61: 290–297.

Fex E., Jonsson K., Johnsson U., Eberhardt K. (1996) 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: 1106–1115.

Fleming A., Crown J.M., Corbett M. (1976) Early rheumatoid disease. I. Onset. Ann. Rheum. Dis., 35: 357–360.

Hulsmans H.M., Jacobs J.W., van der Heijde D.M., van Albeda-Kuipers G.A., Schenk Y., Bijlsma J.W. et al. (2000) The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 43: 1927–1940.

Harrison B., Symmons D. (2000) Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatology, 39: 939–949.

Huskisson E.C. (1982) Measurement of pain. J. Rheumatol., 9: 768–769.

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.

Maravic M., Bologna C., Daures J.P. et al. (1999) Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. J. Rheumatol., 26: 262–267.

Міттунен Т.Т., Паймела Л., Ахонен Дж., Хелве Т., Ханнонен П., Лейсало-Репо М. (1996) Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the 'sawtooth' strategy. Arthritis Rheum., 39: 996–1005.

Rau R., Herborn G., Menninger H., Sangha O. (2002) Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. Rheumatology, 41: 196–204.

Rau R., Wassenberg S., Zeidler H. for the LDPT Study Group (2000) Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis — preliminary results from a multicenter, randomized, parallel, double blind study. J. Rheumatol., 59: 90–96.

Scott D.L., van Riel P.L., van der Heijde D., Benke A.S. (1995) Assessing disease activity in rheumatoid arthritis. The EULAR handbook of standard methods. Uppsala: Graphic communications, 30 p.

Sharp J.T., Strand V., Leung H. et al. (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 43: 495–505.

Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. (1949) Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA, 140: 659–662.

Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch. Intern. Med., 159: 2542–2550.

Uhlig T., Smedstad L.M., Vaglum P., Mourn T., Gerard N., Kvien T.K. (2000) The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. Rheumatology, 39: 732–741.

Visser H., le Cessie S., Vos K., Breedveld F.C., Hazes M.W. (2002) How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum., 46: 357–365.

Wolfe F., Sharp J.T. (1998) Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum., 41: 1571–1582.

Young A., Dixey J., Kulinskaya E., Cox N., Davies P., Devlin J., Emery P., Gough A., James D., Prouse P., Williams P., Winfield J. (2002) Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the early rheumatoid arthritis study (ERAS). Ann. Rheum. Dis., 61: 335–340.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО ТЕЧЕНИЯ

О.П. Борткевич

Резюме. Изучение закономерностей прогрессирования раннего ревматоидного артрита (рРА) — одна из наиболее актуальных проблем современной ревматологии. Целью исследования было создание математической прогностической модели прогрессирования локальных изменений суставов у больных с РА длительностью \leq 24 мес на основе результатов трехлетнего клинико-лабораторного и рентгенологического мониторинга. С помощью статистического метода пошаговой логистической регрессии получили прогностическую модель, которая включала следующие прогностические факторы: наличие эрозий на рентгенограмме в ранней (до 2 лет) стадии РА, женский пол, титр ревматоидный фактор \geq 1:40 в дебюте, артрит трех крупных суставов и более, позднее начало базисной терапии (через 12 мес и позже после появления первых признаков артрита). При наличии у больного рРА всех 5 факторов вероятность того, что через 3 года индекс Ларсена будет \geq 20 баллов составляет 91,23%. Выделены 4 группы риска прогрессирования

локальных изменений суставов, что позволяет оптимизировать патогенетическую терапию рРА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, локальные изменения суставов, прогнозирование.

RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS PROGNOSIS

O.P. Bortkevych

Summary. The progression pattern of early rheumatoid arthritis (ERA) is still one of the most important problems of current rheumatology. The aim of the study was to create mathematic prognostic model of erosion progression in patients with RA (duration ≤ 24 months) using the results of 3-years clinical, laboratory and X-ray monitor-

ing. We used the statistical method of step-wise logistic regression for creation of prognostic model, that included independent predictors: erosions on the first X-ray, female gender, $RF \geq 1:40$ at onset, arthritis of ≥ 3 large joints, late onset of DMARDs (> 12 months after onset of first signs of arthritis). If a patient with EAR has all five prognostic factors, 3 years later the probability of Larsen score ≥ 20 is 91.23%. We set up 4 risk groups for erosion progression, that optimize treatment with DMARDs.

Key words: early rheumatoid arthritis, erosions, prognosis.

Адреса для листування:

Борткевич Олег Петрович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска
АМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Экспрессия и функционирование интегринов хондроцитов

Loeser R.F. (2000) Chondrocyte integrin expression and function. Biorheology, 37: 109–116.

Экстрацеллюлярный матрикс клеток-хондроцитов — «информационно богатое» окружение, которое, взаимодействуя с последними, регулирует многие биологические процессы, необходимые для поддержания гомеостаза и восстановления хряща, включая рост, дифференцировку, жизнеспособность клеток, прочность межклеточных контактов. Интегрины рецепторов клеточной поверхности, вероятно, играют основную роль в опосредовании взаимодействий «матрикс–клетка», тем самым регулируя эти процессы. Отмечено, что хондроциты экспрессируют многие интегрины, служащие рецепторами фибронектина ($\alpha 5\beta 1$), коллагенов II и IV типов ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 10\beta 1$), ламинина ($\alpha 6\beta 1$), а также витронектина (vitronectin) и остеопонтина ($\alpha V\beta 3$). Экспрессия интегринов может регулироваться факторами роста, включая IGF-I, TGF- β . Обеспечивая связь между экстрацеллюлярным матриксом и цитоскелетом, интегрины являются важными трансмиттерами механических стимулов, вследствие чего изменяется экспрессия генов и регулируется функция хондроцитов. Необходимы дальнейшие исследования для более четкого понимания роли интегринов хряща.

Симптоммодифицирующее действие неомыляемых соединений авокадо/сои (АС) при остеоартрозе коленных суставов

Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. (2001) Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. Scand. J. Rheumatol., 30: 242–247.

Цель: сравнить симптоматический эффект АС в дозе 300 или 600 мг/сут при гонартрозе.

Методы. Многоцентровое проспективное двойное слепое рандомизированное и плацебо-кон-

тролируемое исследование с тремя параллельными группами. Протокол исследования одобрен региональным Этическим комитетом. Фаза отбора (selection phase) — 15 дней — использовалась для получения достоверных сведений о потреблении пациентами анальгетиков и НПВП в дозе 90–110 мг на эквивалент диклофенака в день. Сравнивали эффект АС в дозе 300, 600 мг/сут и плацебо. Длительность исследования составила 3 мес. Оцениваемые препараты участники исследования принимали 1 раз в день утром. Симптоматическое лечение (НПВП или анальгетики) разрешалось использовать в приведенных дозировках, другое лечение не проводилось.

В исследование включали больных остеоартрозом (ОА) тибioфemorальных отделов коленных суставов обоего пола в возрасте 45–80 лет. Эффективность и безопасность оценивал один и тот же исследователь при каждом визите (0, 30, 60, 90-й день). Основной оцениваемый параметр — потребление НПВП и анальгетиков на протяжении 30–90-го дня исследования, дополнительные — количество дней без приема НПВП/анальгетиков, выраженность боли по ВАШ, функциональный индекс Лекена, общая эффективность лечения (оценка врачом и пациентом), побочные явления.

Результаты. Все оцениваемые параметры значительно улучшились ($p < 0,01$) в обеих группах АС по сравнению с плацебо. На 90-й день исследования потребление НПВП/анальгетиков снизилось более чем на 50% у 71% больных, получавших 300 или 600 мг АС, по сравнению с 36% получавших плацебо. За 0–90-й день индекс Лекена снизился в группах АС (300 и 600 мг) на 3,9 и 2,9 балла, соответственно, а в группе плацебо — на 1,6 балла.

Выводы. Эффективность АС в дозе 300 и 600 мг/сут достоверно выше по сравнению с плацебо по всем оцениваемым параметрам.