

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-07>

Прогнозирование результатов терапии ревматоидного артрита лефлуномидом

В. Саритхала,

А. Ягода, доктор медицинских наук, профессор,

П. Корой, доктор медицинских наук, профессор

Ставропольский государственный медицинский университет

E-mail: paule75@yandex.ru

При изучении плазменного уровня молекул адгезии у больных ревматоидным артритом отмечена нормализация значений ряда адгезинов в процессе терапии лефлуномидом, особенно при эффективном лечении. Благоприятный ответ на лечение был взаимосвязан с высокими исходными показателями молекулы межклеточной адгезии-1 в крови, что является основой для использования их в качестве предикторов успешной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, молекулы адгезии, терапия, лефлуномид, предикторы лечения.

Для цитирования: Саритхала В., Ягода А., Корой П. Прогнозирование результатов терапии ревматоидного артрита лефлуномидом // Врач. – 2019; 30 (10): 36–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-07>

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Основной целью лечения РА является достижение ремиссии или снижение активности заболевания, что ведет к уменьшению деструкции и дисфункции суставов, сохранению качества и увеличению продолжительности жизни. При непереносимости или неэффективности метотрексата (препарата первой линии терапии РА) назначают другие стандартные препараты или добавляют биологические агенты, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов [2].

Важное место среди синтетических базисных препаратов занимает лефлуномид, обладающий противовоспалительной, антипролиферативной, иммуносупрессивной и иммуномодулирующей активностью [1, 2]. Эффект препарата наступает быстрее, чем метотрексата, и сопоставим с ним по клинико-рентгенологическим параметрам. Так, через полгода терапии РА лефлуномидом эффект составил 68% (при применении метотрексата – 74,8%) [3]. В отношении критериев ACR20, ACR50, качества жизни, уровня С-реактивного белка лефлуномид сопоставим с метотрексатом и не обладает преимуществами по срав-

нению с сульфасалазином [4]; в отношении индекса DAS28 и других маркеров активности препарат продемонстрировал эффективность, аналогичную таковой при приеме комбинации метотрексата с гидроксихлорохином [5], а его сочетание с биологическими агентами или метотрексатом обеспечивало ремиссию и низкую активность артрита у 31,7–33,3% пациентов [6, 7].

Активация/дисфункция эндотелия как ключевой элемент патогенеза РА сопровождается гиперпродукцией молекул адгезии, обеспечивающих тканевую миграцию и воспалительную аккумуляцию иммунных клеток, вовлеченных в процессы деструкции, ангиогенеза и пролиферации синовиальной оболочки. Так, у больных РА выявлено увеличение плазменного уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов, взаимосвязанное с тяжестью заболевания [8–11], хотя и подтвержденное не всеми исследователями [12].

Возможности коррекции функции эндотелия при базисной терапии РА изучены недостаточно. Блокада фактора некроза опухоли- α (ФНО α) улучшала параллельно со снижением активности РА эндотелиальную функцию за счет устойчивого снижения молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), эндотелия и тромбоцитов-1 (PECAM-1), E-, P-селектинов в крови [13, 14]. Вместе с тем взаимосвязь болезньюмодифицирующих препаратов с показателями молекул адгезии у больных РА не является аксиомой. Влияние лефлуномида на адгезины у больных РА ранее не изучалось, не оценивалась способность этих клеточных медиаторов выступать в качестве предикторов эффективности препарата, хотя прогностическое значение молекул адгезии в этом контексте может быть весьма перспективным.

С целью уточнения взаимосвязи растворимых молекул адгезии с результатами лечения РА лефлуномидом нами обследованы 28 пациентов с РА (23 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 22 до 65 лет. Критериями включения были возраст 18 лет и старше, согласие на участие в исследовании, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или глюкокортикостероидов (ГКС) в стабильной дозе ≥ 4 нед. Критерии исключения: прием генноинженерных биологических препаратов в анамнезе, воспалительные заболевания суставов другой этиологии, острые и хронические (в период обострения) соматические заболевания, злокачественные новообразования, перенесенная трансплантация органа, крупная хирургическая операция или инфекции в течение последних 12 нед, алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания, отказ от участия в исследовании. Контрольную группу составили 70 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Преобладали пациенты в поздней стадии заболевания (75,0%), при высокой его активности (75,0%), III рентгенологической стадии (57,1%), II или III функционального класса (соответственно 35,7 и 57,1%). Длительность суставного синдрома составила в среднем 9 лет (от 5,5 до 18); средние значения шкалы активности заболевания (DAS28) – 5,58 (пределы колебаний – 5,15–5,95). Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в крови выявлены соответственно у 82,1 и 67,9% больных.

До включения в исследование пациенты получали метотрексат в дозе 10–20 мг/нед в течение не менее 12 мес в сочетании с фолиевой кислотой. Использовались также НПВП (82,1%) и (или) ГКС в низких дозах (53,6%). Модификация терапии в виде назначения лефлуномида (20 мг/сут) была проведена в связи с неэффективностью метотрексата. Результаты лечения оценивали через 3 мес согласно критериям EULAR.

Уровень в плазме молекул суперсемейства иммуноглобулинов (Ig) ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, а также E-, P-, L-селектинов до терапии и в динамике (3 мес) изучали методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия).

Обследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Пациенты и обследованные контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом университета.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета адаптированных для медико-биологических исследований программ (IBM SPSS Statistics 24). Вычисляли двухвыборочный или парный t-критерий Стьюдента, критерии Ньюмена–Кейлса, Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса, Данна, Уилкоксона. Изучали отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Диагностическая ценность признаков определялась чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), положительной (PPV) или отрицательной (NPV) предсказательной ценностью, точностью (Ac), выраженными в процентах. Применяли ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Результаты считали достоверными при уровне значимости различий $p < 0,05$.

В процессе лечения РА происходило достоверное снижение значений DAS28, числа болезненных и припухших суставов, общей оценки состояния здоровья пациентом, показателей СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,05$). Удовлетворительный эффект после 3 мес терапии наблюдался в 67,9% случаев, в том числе ремиссия или низкая активность артрита достиг-

нуты у 17,8% больных; 9 пациентов не ответили на лечение. У больных с положительными результатами лечения в динамике наблюдались достоверно более низкие значения DAS28, числа болезненных и припухших суставов, общей оценки состояния здоровья пациентом, СОЭ ($p < 0,05$).

Эффективность терапии не была взаимосвязана с полом, возрастом, длительностью болезни, классификационными характеристиками РА, исходными величинами СОЭ и СРБ. Указанные параметры характеризовались низкой предикторной способностью в разграничении исходов лечения лефлуномидом.

До назначения лефлуномида у больных РА независимо от пола и возраста выявлялось увеличенное содержание всех молекул суперсемейства Ig и P-селектина в крови (табл. 1). Через 12 нед терапии отмечалась нормализация исходно увеличенных плазменных уровней ICAM-1 и P-селектина без достоверных изменений значения VCAM-1, PECAM-1, E- и L-селектинов.

У больных с положительными результатами терапии лефлуномидом наблюдались нормализация содержания ICAM-1 и P-селектина в крови и отсутствие динамики показателей остальных адгезинов. Низкий эффект лечения был сопряжен с инертностью молекул адгезии, при этом плазменное содержание P-селектина в динамике сохранялось повышенным и было выше, чем в контрольной группе. В случае благоприятного ответа на лефлуномид исходно определялись более высокие величины ICAM-1, чем у больных без эффекта (табл. 2).

Пороговый уровень ICAM-1 > 1162 нг/мл был связан с повышенной вероятностью успешной терапии лефлуномидом и характеризовался высокой специфич-

Таблица 1
Содержание молекул адгезии в крови в ходе терапии РА лефлуномидом [M±SE; Me (Q1; Q3)]

Показатель, нг/мл	Контрольная группа	Больные РА
E-селектин	33,71±1,24	36,11±5,24 39,29±3,05
P-селектин	91,83±3,14	138,64±18,70* 98,43±12,22**
L-селектин	3490 (2650; 4749)	3750 (1801; 6230) 4560 (2120; 7610)
ICAM-1	499,04±20,24	1253,82±142,09* 601,93±59,92**
VCAM-1	787,50 (545; 1120)	2962,5 (1687,5; 5825)* 5400 (1867,5; 8600)*
PECAM-1	55,90±3,87	122,14±11,26* 126,93±7,67*

Примечание. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после него; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; ** – в динамике лечения.

Влияние результатов лечения РА лефлуномидом на показатели молекул адгезии в крови [M±SE; Me (Q1; Q3)]

Таблица 2

Показатель, нг/мл	Контрольная группа	Больные РА	
		эффект есть	эффекта нет
Е-селектин	33,71±1,24	<u>36,21±6,81</u> 39,42±4,07	<u>34,33±7,02</u> 39,00±4,36
Р-селектин	91,83±3,14	<u>128,21±18,53*</u> 82,58±13,25**,***	<u>160,67±44,20*</u> 131,89±22,99*
Л-селектин	3490 (2650; 4749)	<u>3480 (1974; 4400)</u> 4860 (2180; 5520)	<u>5500 (1464; 5890)</u> 4260 (1090; 6100)
ICAM-1	499,04±20,24	<u>1539,68±171,80*,***</u> 576,84±71,90**	<u>650,33±68,51^a</u> 654,89±112,40 ^a
VCAM-1	787,50 (545; 1120)	<u>2395 (1635; 3985)*</u> 5350 (1900; 7300)*	<u>2970 (1730; 4710)*</u> 7400 (852,5; 7925)*
PECAM-1	55,90±3,87	<u>124,63±11,40*</u> 130,05±10,97*	<u>116,89±26,62*</u> 120,33±6,22*

Примечание. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; ** – $p < 0,05$ в динамике лечения; *** – между группами больных; ^a – $F=4,45$; $p=0,015$ по сравнению со здоровыми.

Диагностическая значимость адгезинов в прогнозировании результатов терапии лефлуномидом

Таблица 3

Молекулы адгезии, нг/мл	ОШ (95% ДИ)	AUC (M±SE)	Se	Sp	PPV	NPV	Ac
			%				
Е-селектин ≤14	3,69 (0,37–36,57)	0,52±0,12	31,6	88,9	85,7	38,1	50,0
Р-селектин ≤107	6 (0,97–37,30)	0,60±0,11	63,2	77,8	85,7	50,0	67,9
Л-селектин ≤5200	3,5 (0,66–18,49)	0,57±0,12	73,7	55,6	77,8	50,0	67,9
ICAM-1 ≥1162	65,44 (3,16–1356,28)	0,85±0,07	78,9	100	100	69,2	85,7
VCAM-1 ≤5200	4,27 (0,70–25,88)	0,59±0,11	84,2	44,4	76,2	57,1	71,4
PECAM-1 ≤103	3,5 (0,66–18,49)	0,56±0,12	73,7	55,6	77,8	50,0	67,9

ностью, положительной предсказательной ценностью и максимально высокой точностью в разграничении результатов лечения (табл. 3).

Результаты исследования подтверждают важную роль активации и дисфункции эндотелия в патогенезе РА [9, 12], что иллюстрируется способностью базисных препаратов снижать экспрессию молекул адгезии и уменьшать воспалительную инфильтрацию синовиальной ткани. По данным P. Klimiuk и соавт. [15], исходно повышенное содержание ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина в крови снижалось в ходе терапии раннего РА метотрексатом при уменьшении количества болезненных и отежных суставов, показателей СОЭ, СРБ, шкалы DAS28. Этому же способствовало применение антагонистов ФНОα [13, 14, 16, 17]. Добавление к терапии больных РА антагонистов альдостерона или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводило к более выраженному снижению уровня ICAM-1, сосуди-

стого эндотелиального фактора роста, ФНОα, острофазовых белков и улучшению показателей вазодилатации [18]. Благоприятное влияние лечебных мероприятий при РА на показатели молекул адгезии, вероятно, связано с угнетением продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением оксидативного стресса, возможно, со снижением активности ангиотензина II или альдостерона [16, 18]. И, наоборот, отсутствие нормализации показателей VCAM-1 и PECAM-1 у ответивших на лечение лефлуномидом, инертность значений адгезинов у больных без эффекта могут способствовать сохранению гиперплазии синовиальной оболочки, костно-хрящевой деструкции и в дальнейшем – ускользанию эффекта от лечения.

В этой связи представляет интерес поиск надежных маркеров успешной терапии РА, в том числе лефлуномидом. Ранее в качестве предикторов ответа на базисное лечение РА называли низкие значения DAS28, небольшую продолжительность болезни, высокие сывороточные уровни РФ и АЦЦП, отсутствие курения [7, 19, 20]. Что касается молекул адгезии, то в персонализации терапии РА их предиктивная роль стала обсуждаться сравнительно недавно [14], а для оценки эффективности отдельных базисных средств она и вовсе не была использована. Вместе с тем по нашим данным, при пороговом уровне ICAM-1 > 1162 нг/мл шанс положительного ответа на терапию РА лефлуномидом увеличивался в 65 раз и характеризовался адекватной точностью в разграничении исходов лечения.

Таким образом, лефлуномид, благотворно влияя на измененную адгезивную функцию эндотелия у больных РА (нормализация значений ICAM-1, Р-селектина), уменьшает воспалительные проявления заболевания и у больных с более высоким исходным уровнем ICAM-1 в крови оказывает наиболее благоприятный клинический и лабораторный эффект, что может быть использовано при прогнозе исходов терапии РА.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература/Reference

- Каратеев Д.Е., Орлова Е.В. Лефлуноמיד при раннем ревматоидном артрите: включение в стратегию лечения и перспективы // Мед. совет. – 2017; 11: 91–6 [Karateev D. E., Orlova E. V. Leflunomide in early rheumatoid arthritis: inclusion in the treatment strategy and prospects // Meditsinskiy Sovet. – 2017; 11: 91–6 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-90-96.
- Smolen J., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. – 2017; 76 (6): 960–77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Zeb S., Wazir N., Waqas M. et al. Comparison of short-term efficacy of leflunomide and methotrexate in active rheumatoid arthritis // J. Postgrad. Med. Inst. – 2016; 30 (2): 177–80.
- Golicki D., Niewada M., Lis J. et al. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials // Pol. Arch. Wewn. – 2012; 122 (1–2): 22–32. DOI: 10.20452/pamw.1131.
- Mathur R., Singh H., Arya S. et al. Comparative evaluation of efficacy of leflunomide versus combination of methotrexate and hydroxychloroquine in patients of rheumatoid arthritis – an Indian experience // Indian J. Rheumatol. – 2016; 11 (2): 86–90. DOI: 10.1016/j.injr.2016.03.002.
- Benucci M., Saviola G., Baiardi P. Efficacy and safety of leflunomide or methotrexate plus subcutaneous tumour necrosis factor-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011; 1: 269–74. DOI: 10.1177/039463201102400136.
- Hodkinson B., Magomero R., Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2016; 8 (5): 172–9. DOI: 10.1177/1759720X16664324.
- Ягода А.В., Саритхала В.Д., Корой П.В. Анемия при ревматоидном артрите: взаимосвязь с гепсидином и молекулами адгезии // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2018; 13 (2): 338–42 [Yagoda A.V., Sarithala V.J., Koroy P.V. Anemia in rheumatoid arthritis: correlation with hepcidin and adhesion molecules // Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. – 2018; 13 (2): 338–42 (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13044.
- Klimek E., Skalska A., Kwaśny-Krochin B. et al. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration // Mediators Inflamm. – 2014; 2014: 681635. DOI: 10.1155/2014/681635.
- Koroy P., Sarithala V., Yagoda A. Soluble molecules of immunoglobulin superfamily in rheumatoid arthritis // Medical news of North Caucasus. – 2017; 12 (3): 256–60. DOI: org/10.14300/mnnc.2017.12092.
- Sarithala V., Koroy P., Yagoda A. Variations in levels of intercellular adhesion molecule-1 with disease course, in rheumatoid arthritis patients // J. Clin. Diagnostic Res. – 2018; 12 (9): 18–21. DOI: 10.7860/JCDR/2018/35302.12044.
- Södergren A., Karp K., Boman K. et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness // Arthritis Res. Ther. – 2010; 12 (4): R158. DOI: 10.1186/ar3116.
- Klimiuk P., Sierakowski S., Domyslawska I. et al. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 2009; 38 (6): 439–44. DOI: 10.3109/03009740903079321.
- Koroy P., Sarithala V., Yagoda A. Biological therapy of rheumatoid arthritis: is real prediction of efficacy? // Medical News of North Caucasus. – 2018; 13 (3): 463–7. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13078.
- Klimiuk P., Fiedorczyk M., Sierakowski S. et al. Soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) in patients with early rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 2007; 36 (5): 345–50. DOI: 10.1080/03009740701406460.
- Oranskiy S., Yeliseyeva L. Serum concentration of immune, endocrine and endothelial biomarkers in patients with rheumatoid arthritis associated with different variants of metabolic status treated with infliximab // Medical news of North Caucasus. – 2016; 11 (2): 139–42. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11019.
- Shu Q., Amin M., Ruth J. et al. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNF alpha // Arthritis Res. Ther. – 2012; 14 (2): R88. DOI: 10.1186/ar3812.
- Комарова Е.Б., Ребров Б.А., Князева А.К. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2017; 11 (3): 72–6 [Komarova E.B., Rebrov B.A., Knyazeva A.K. An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis // Sovremennaya Revmatologiya. – 2017; 11 (3): 72–6 (In Russ.)]. DOI: 10/14412/1996-7012-2017-3-72-76.

19. Canhão H., Rodrigues A., Mourão A. et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2012; 51 (11): 2020–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kes184.

20. Tanaka H., Kanazawa M., Kawakami T. Efficacy and safety of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: prevalence and predictive factors of sustained remission // Ann. Rheum. Dis. – 2013; 72: A453. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1363.

PREDICTION OF THE RESULTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY WITH LEFLUNOMIDE

V. Sarikhala; Professor A. Yagoda, MD; Professor P. Koroy, MD
Stavropol State Medical University

The investigation of the plasma level of adhesion molecules in patients with rheumatoid arthritis revealed that the values of a number of adhesins became normal during leflunomide therapy, especially if effective. The favorable response to treatment was associated with the high baseline blood levels of intercellular adhesion molecule-1, which is the basis for using them as predictors of successful therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, adhesion molecules, therapy, leflunomide, treatment predictors.

For citation: Sarikhala V., Yagoda A., Koroy P. Prediction of the results of rheumatoid arthritis therapy with leflunomide // Vrach. – 2019; 30 (10): 36–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-07>

Российский научно-практический конгресс
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Организаторы:
• ИТЭП имени А.П. Лева, В.П. Кузнецов, Москва, Россия
• Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
• Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Место проведения:
Москва, ИТЭП имени А.П. Лева, В.П. Кузнецов, Москва, Россия
Ср. Академическая ул., д. 125

Даты проведения:
• 12-14 сентября 2019 года
• 12-14 сентября 2019 года
• 12-14 сентября 2019 года
• 12-14 сентября 2019 года

Спонсоры:
• Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
• Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
• Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
• Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Регистрация на сайте: www.rodbon.ru