

УДК 615.275.3.036.8+616.72-002.77-085.275.3

Клинико-лабораторные маркеры эффективности метотрексата при ревматоидном артрите

Е. А. Ходус¹, И. В. Девальд², К. Ю. Мысливцова¹, Г. Л. Игнатова²¹ Клиника профессора Кинзерского, Челябинск, Россия² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Clinical and laboratory markers of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis

E. A. Khodus¹, I. V. Devald², K. Yu. Myslivtsova¹, G. L. Ignatova²¹ Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia² South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Введение. В последние годы ведется активный поиск клинико-лабораторных маркеров (фенотипов ревматоидного артрита (РА), способных на этапе инициации терапии метотрексатом (МТ) спрогнозировать его эффективность, позволяя врачам практического звена определиться с тактикой выбора стартового препарата. **Цель исследования:** установить клинико-лабораторные предикторы разного ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. **Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 294 пациента с достоверным диагнозом РА. В качестве базисного препарата первой линии все больные получали МТ в дозе от 10 до 25 мг в неделю. Через 6 месяцев, по динамике индекса DAS28 (Disease Activity Score), проведена оценка эффективности лечения и выделены группы «ответчиков» и «неответчиков». Далее выполнена обработка следующих клинико-лабораторных данных: пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, иммунологические показатели (РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду), возраст дебюта болезни, активность по индексу DAS28, нарушение жизнедеятельности по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), системные проявления и нежелательные явления. Оценка взаимосвязи ответа на МТ с клинико-лабораторными маркерами проводилась с использованием двух методов статистической обработки данных: нелинейного анализа главных компонент (Nonlinear Principal Component Analysis (NLPCA) и сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона. **Результаты.** Методом NLPCA выделена 1-ая главная компонента, объясняющая сильную связь терапевтического эффекта МТ с исходными значениями DAS28 и HAQ (нагрузка у всех трех компонентов была более 0,7), т.е. пациенты с высокими индексами DAS и HAQ могут хуже отвечать на лечение. Метод сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона позволил подтвердить вышеуказанный вывод: у неответчиков в дебюте заболевания DAS28 достоверно был более 5,1, а HAQ в диапазоне 2,1-3,0 ($p < 0,001$, OR=4,9 (95% CI 2,9 – 8,1) и OR=4,3 (95% CI 2,6 – 7,2) соответственно, в сравнении с ответчиками, где исходные DAS28 и HAQ были ниже (во всех случаях $p < 0,05$, OR и 95%CI менее 1 (DAS28 более 5,1: неответчики – 84 (67,7%), ответчики – 51 (30,0%), DAS28 3,2 – 5,1: 40 (32,3%) и 102 (60,0%), DAS28 2,6 – 3,2: 0 (0%) и 17 (10,0%) соответственно). Установлены дополнительные факторы, формирующие ответ на МТ. Пациенты с избыточной массой тела статистически значимо, почти вдвое чаще, демонстрировали отсутствие эффекта на МТ, чем пациенты с нормальным весом ($p = 0,07$, OR=2,1 (95% CI 1,6 – 4,8). Ожирение у неответчиков было в 35 (28,2%) случаях, у ответчиков в 26 (15,3%) случаях, а нормальная масса тела в 89 (71,8%) и 144 (84,7%) случаях соответственно; более молодой возраст дебюта РА (до 40 лет) чаще ассоциировался с неэффективностью МТ ($p = 0,003$, OR=2,1 (95% CI 1,3 – 3,5), тогда как пациенты с дебютом болезни в старшем возрасте (40-60 лет) лучше отвечали на проводимую терапию ($p = 0,015$, OR=0,6 (95% CI 0,3 – 0,9). Дебют РА до 40 лет был у 53 (42,7%) неответчиков и 44 (25,9%) ответчиков, а в возрасте 40-60 лет у 50 (40,3%) неответчиков и 93 (54,7%) ответчиков; среди больных, которые в ходе лечения развили любые побочные эффекты МТ (повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, стоматит, лейкопения) число неответчиков 51 (41,1%) было почти в 3 раза больше, чем ответчиков 31 (18,2%), ($p = 0,0004$, OR=3,1 (95% CI 1,9 – 5,3); отрицательное влияние на эффективность МТ оказывают любые системные проявления РА (неответчики – 27 (21,8%), ответчики – 24 (14,1%) и активное курение (неответчики – 25 (20,2%), ответчики – 23 (13,5%), в обоих случаях $0,05 \leq p \leq 0,1$, различия находятся на уровне тенденции, OR и 95%CI 1,7 (0,9 – 3,1) и 1,6 (0,9 – 3,0) соответственно; пол и иммунологический статус пациента (РФ и АЦЦП) не имеют значения для прогнозирования ответа на МТ. В группах неответчиков и ответчиков: женщины – 100 (80,6%) и 146 (85,9%), мужчины – 24 (19,4%) и 24 (14,1%), РФ обнаружен: 97 (78,2%) и 142 (83,5%), не обнаружен: 27 (21,8%) и 28 (16,5%), АЦЦП обнаружены: 93 (75,0%) и 118 (69,4%), не обнаружены: 18 (14,5%) и 29 (17,1%) человек соответственно, во всех случаях $p > 0,05$, 95%CI включает 1. **Выводы.** Неэффективность МТ достоверно ассоциирована с ранним дебютом РА (до 40 лет), высокой воспалительной активностью болезни, значительным нарушением жизнедеятельности и избыточной массой тела вне зависимости от пола и иммунологических маркеров (РФ и АЦЦП). Ку-

рение и системные проявления также оказывают негативное влияние на терапию на уровне вероятности. Развитие любых побочных эффектов в ходе лечения служит сильным предиктором неэффективности МТ. Начало болезни в среднем возрасте (40-60 лет), умеренная и низкая активность по DAS28, незначительные функциональные нарушения – клинические маркеры эффективности МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; эффективность

Abstract. Introduction. In recent years an active search is conducted for clinical and laboratory markers (phenotypes of rheumatoid arthritis (RA), capable of predicting its effectiveness at the initiation of methotrexate (MT) therapy, allowing practitioners to determine the tactics of starting drug selection. **Objective:** to determine clinical and laboratory predictors of different response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. **Materials and methods.** The study group consisted of 294 patients with a reliable diagnosis of RA. All patients received MT in the dosage from 10 to 25 mg per week as a first-line baseline drug. After 6 months, according to the dynamics of DAS28 index (Disease Activity Score), the efficacy of treatment was evaluated and "responders" and "non-responders" groups were distinguished. Then the following clinical and laboratory data were processed: gender, body mass index (BMI), smoking status, immunological parameters (RF - rheumatoid factor, ADCP - antibodies to cyclic citrullinated peptide), age of disease onset, activity on the DAS28 index, impaired vital signs on the HAQ (Health Assessment Questionnaire), systemic manifestations and adverse events. The relationship between methotrexate response and clinical and laboratory markers was assessed using two methods of statistical data processing: Nonlinear Principal Component Analysis (NLPCA) and group comparison using Pearson's χ^2 criterion. **Results.** The NLPCA method highlighted the 1st principal component explaining the strong clinical relationship of MT effectiveness from baseline DAS28 and HAQ values (loadings for all three components were greater than 0.7). That is, patients with high DAS and HAQ indices may respond worse to MT monotherapy. The method of group comparison using Pearson's χ^2 criterion allowed to confirm the above conclusion: Nonresponders had DAS28 significantly greater than 5.1 and HAQ in the range of 2.1-3.0 ($p<0.001$, OR=4.9 (95% CI 2.9 - 8.1) and OR=4.3 (95% CI 2.6 - 7.2) at disease onset, respectively, compared with responders where baseline DAS28 and HAQ were lower (in all cases $p<0.05$, OR and 95%CI less than 1 (DAS28 greater than 5.1: 84 (67.7%) nonresponders, 51 (30.0%) responders, DAS28 3.2 to 5.1: 40 (32.3%) and 102 (60.0%), DAS28 2.6 to 3.2: 0 (0%) and 17 (10.0%), respectively). Additional factors shaping the response to MT were identified. Overweight patients were statistically significantly almost twice as likely to demonstrate no effect on MT than normal-weight patients ($p=0.07$, OR=2.1 (95% CI 1.6 - 4.8). Nonresponders were obese in 35 (28.2%) cases, responders in 26 (15.3%) cases, and normal body weight in 89 (71.8%) and 144 (84.7%) cases, respectively; younger age of RA onset (younger than 40 years) was more frequently associated with MT failure ($p=0.003$, OR=2.1 (95% CI 1.3 - 3.5), whereas patients with RA onset at older ages (40-60 years) responded better to therapy ($p=0.015$, OR=0.6 (95% CI 0.3 - 0.9). RA debut before the age of 40 years was in 53 (42.7%) nonresponders and 44 (25.9%) responders, and between the ages of 40-60 years in 50 (40.3%) nonresponders and 93 (54.7%) responders; among patients who developed any side effects of MT during treatment (increased transaminases, nausea, vomiting, stomatitis, leukopenia) the number of non-responders (51 (41.1%)) was almost three times more than responders (31 (18.2%)), ($p=0.0004$, OR=3.1 (95% CI 1.9 - 5.3) any systemic manifestations of RA (nonresponders 27 (21.8%), responders 24 (14.1%) and active smoking (nonresponders 25 (20.2%), responders 23 (13.5%)) had a negative effect on MT effectiveness, in both cases $0.05 \leq p \leq 0.1$, differences are at trend, OR and 95%CI 1.7 (0.9 - 3.1) and 1.6 (0.9 - 3.0) respectively Patient gender and immunologic status (RF and ADCP) were not important in predicting response to MT. In the nonresponders and responders groups: 100 (80.6%) and 146 (85.9%) women, 24 (19.4%) and 24 (14.1%) men, RF detected: 97 (78.2%) and 142 (83.5%), undetected: 27 (21.8%) and 28 (16.5%), ADCs detected: 93 (75.0%) and 118 (69.4%), not detected: 18 (14.5%) and 29 (17.1%), respectively, all cases $p>0.05$, 95%CI included 1. **Conclusions.** The ineffectiveness of MT is significantly associated with the early onset of RA (before 40 years), high inflammatory activity of the disease, significant impairment of vital functions and excess body weight, regardless of gender and immunological markers (RF and ACCP). Smoking and systemic manifestations also have a negative impact on therapy at the probability level. The development of any side effects during treatment is a strong predictor of MT failure. The onset of the disease in middle age (40-60 years), moderate and low activity according to DAS28, minor functional impairments are clinical markers of the effectiveness of MT.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; efficacy

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

На протяжении последних нескольких десятилетий исследователи и практики в области ревматологии озадачены вопросом неэффективности МТ при РА. Почему не у всех больных МТ одинаково хорошо ингибирует воспаление и предотвращает прогрессирование болезни? Какие факторы могут на это повлиять? Когда стоит задуматься о старте/быстрой смене терапии/

комбинации с иными молекулами? Работы в данной области достаточно многочисленны. Предпринимаются попытки выделить как генетические, так и фенотипические маркеры, коррелирующие с эффективностью лечения. В 2018 году ведущими сотрудниками Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой опубликована передовая статья о проблемах терапии РА, где обсуждался поиск различных биомаркеров для оптимизации лечения и трудности достижения ремиссии [2].

По данным литературы в качестве потенциальных маркеров ответа/неответа на МТ могут выступать: этническая принадлежность, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), возраст дебюта РА, курение, исходная активность болезни по индексу DAS28 (Disease Activity Score) и нарушение жизнедеятельности по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), иммунологические показатели (РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), системные проявления, коморбидная патология, сопутствующая лекарственная нагрузка и др. [3].

Надежных прогностических факторов, способных на этапе постановки диагноза РА указать на возможную неэффективность МТ на сегодняшний день нет, и консенсуса среди исследователей не достигнуто. В отдельных работах показано, что высокие значения DAS28 и HAQ были предикторами рентгенологического прогрессирования и неэффективности МТ [4]. Некоторые авторы ассоциируют молодой возраст и женский пол с худшим прогнозом и ответом на МТ, а мужской пол, напротив, считают залогом эффективности лечения [5,6]. В большей части исследований курильщики хуже отвечают на МТ [7,8,9]. В 2020 году сотрудниками отделения ревматологии и клинической иммунологии Утрехтского университета в Нидерландах опубликован обзор факторов клинического ответа на МТ у пациентов с РА. Данный анализ включал 30 оригинальных статей, тезисы конгрессов EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом) и ежегодных собраний ACR (Американский колледж ревматологов) по вышеуказанной тематике и не выявил клинических предикторов, достоверно предсказывающих ответ на МТ, но были найдены генетические факторы, которые нуждаются в дальнейшей проверке [10]. Неоднозначность литературных данных послужила поводом для собственного исследования.

Цель исследования: установить клинико-лабораторные предикторы разного ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В работу включено 294 пациента с диагнозом РА, установленным в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2010 года [11]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Набор больных проводился вне зависимости от пола, возраста, рентгенологической стадии и активности болезни по индексу DAS28. В общей выборке больных 1:5 преобладали женщины: 246 (83,7%) против 48 (16,3%) мужчин. Большинство 233 (79,3%) пациентов имели нормальную массу тела, меньшая часть 61 (20,7%) – ожире-

ние. Активными курильщиками оказались 48 (16,3%) человек. Возраст больных варьировал от 21 до 93 лет, средний возраст составил $53,8 \pm 19,1$ лет. Возраст дебюта болезни был от 8 до 79 лет и в среднем $46,7 \pm 16,5$ лет. Рентгенологические стадии РА распределились следующим образом: 0 стадия (отсутствуют рентгенологические изменения) – 25 (8,5%) человек, I стадия (около-суставной остеопороз) – 86 (29,3%) человек, II стадия (сужение суставной щели, единичные костные эрозии) – 102 (34,7%) человека, III стадия (множественные костные эрозии, подвывихи в суставах) – 48 (16,3%) человек, и IV стадия (III стадия + анкилозы) – у 33 (11,2%) человек. У всех пациентов был определен РФ: 239 (81,3%) больных имели серопозитивный вариант РА, негативными оказались 55 (18,7%). АЦЦП обнаружены у большей части – 211 (71,8%), не обнаружены у 47 (16,8%) человек, и в 36 (12,2%) случаях АЦЦП не определялись. Активность болезни по индексу DAS28 распределилась следующим образом: высокая ($\text{DAS28} > 5,1$) 135 (45,9%), умеренная ($3,2 < 5,1$) у 142 (48,3%) и низкая ($\leq 3,2$) у 17 (5,8%) человек. Треть больных 96 (32,7%) испытывали выраженное ограничение жизнедеятельности по опроснику HAQ, половина 162 (55,1%) имели менее выраженные нарушения, у 36 (12,2%) не было функциональных изменений. Различные системные проявления были у 53 (18%) больных (таблица 1). Преобладали ревматоидные узелки у 34 (11,6%) и вторичный синдром Шегрена у 12 (4,1%) человек.

В дебюте заболевания 63 (21,4%) пациента получали глюкокортикоиды (ГК) (5 – 15 мг/сутки эквивалентно преднизолону) в качестве «bridge» – терапии, что не влияло на отбор в исследование и его результаты. В процессе наблюдения 88 (29,9%) больных нуждались в длительном приеме низких доз ГК (1 – 5 мг/сутки эквивалентно преднизолону) ввиду недостаточного эффекта МТ. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Каждый пациент получал МТ в дозе от 10 мг до 25 мг/неделю, 188 (63,9%) больных вводили МТ подкожно, 106 (36,1%) принимали таблетки). Оценка эффективности проводилась по критериям первичного ответа EULAR DAS28 через 6 месяцев терапии [12]. Большую часть 251 (85,4%) человек составили пациенты наивные по базисной терапии МТ. У 43 (14,6%) больных анализ проведен ретроспективно при условии назначения МТ в качестве первого базисного препарата в анамнезе. По динамике активности болезни выделены группы ответчиков и неответчиков на МТ. В группу ответчиков вошли 170 пациентов (57,8%) у которых ремиссия или низкая активность болезни достигнута монотерапией МТ. Группа неответчиков составила 124 пациента (42,2%), которые получали комбинированное лечение (МТ+биологические агенты, МТ+другие синтетические базисные противовоспалительные препараты, МТ+низкие дозы ГК) или произведена смена терапии на другие агенты. Далее выполнена оценка корреляции индивидуальных особенностей больных, включая гендерные различия, ИМТ, статус курения, возраст дебюта заболевания, системные проявления, иммунологические маркеры (РФ и АЦЦП), активность

Таблица 1

Характеристика больных РА

Общее число больных		294
Гендерный состав	женщины	246 (83,7%)
	мужчины	48 (16,3 %)
ИМТ	в норме	233 (79,3%)
	ожирение	61 (20,7%)
Курение	курящие	48 (16,3%)
	некурящие	246 (83,7%)
Средний возраст, лет		53,8±19,1
Средний возраст начала заболевания, лет		46,7±16,5
Активность болезни по индексу DAS28	низкая ≤3,2	17 (5,8%)
	умеренная 3,2<5,1	142 (48,3%)
	высокая >5,1	135 (45,9%)
HAQ	0-1	36 (12,2%)
	1,1 – 2,0	162 (55,1%)
	2,1 – 3,0	96 (32,7%)
Системные проявления	ревматоидные узелки	34 (11,6%)
	«сухой» синдром	12 (4,1%)
	миалгии	4 (1,4%)
	сетчатое ливедо	1 (0,3%)
	увейт	1 (0,3%)
	плеврит	1 (0,3%)
РФ	обнаружен	239 (81,3%)
	не обнаружен	55 (18,7%)
АЦЦП	обнаружены	211 (71,8%)
	не обнаружены	47 (16,0 %)
	не определялись	36 (12,2%)
Рентгенологическая стадия	0	25 (8,5%)
	I	86 (29,3%)
	II	102 (34,7%)
	III	48 (16,3%)
	IV	33 (11,2%)
Прием глюкокортикоидов	«bridge» – терапия	63 (21,4%)
	длительный прием	88 (29,9%)

болезни по DAS28 и функциональные нарушения по опроснику HAQ с разным терапевтическим ответом на МТ.

Статистический анализ. Работа выполнена посредством двух методов статистической обработки данных:

1. Нелинейный анализ главных компонент (Nonlinear Principal Component Analysis, NLPCA), по алгоритму CATPCA, известному также как оптимальное шкалирование [13,14].

2. Сравнение групп с использованием критерия χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц и точного двустороннего критерия Фишера (при значениях частот менее 10) с применением программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc, США). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, при значениях $0,05 \leq p \leq 0,1$. Для каждой переменной оценивали отношение шансов (OR - odds ratio) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% Confidence Interval - 95% CI).

Результаты. Как обсуждалось выше, сначала выделены 2 группы больных: ответчики, $n=170$ (57,8%) и неответчики, $n=124$ (42,2%) на МТ. Затем выполнена обработка всех имеющихся клинико-лабораторных данных методом главных компонент. Первым этапом проводилось многомерное преобразование данных по Джифи, которое оцифровывает все количественные, порядковые и качественные номинальные показатели, делая связи между ними максимально взаимно линейными [15,16]. В результате такого подхода нелинейность связей между показателями оказывается полностью учтенной и не уходит в ошибку анализа. На втором этапе на оцифрованных данных проводился обычный анализ главных компонент, где принимается решение о необходимом количестве латентных переменных. Далее проводится повторная оценка, но с выделением не всех, а выбранного числа компонент – как в факторном анализе. В результате происходит частичное перераспределение дисперсии с оставшихся компонент на первые

Таблица 2.

Нагрузки компонентов

	Главные компоненты			
	1	2	3	4
Пол	0,133	0,763	-0,368	-0,188
Курение	0,198	0,759	-0,249	-0,307
ИМТ	0,208	-0,260	0,123	-0,440
Эффективность МТ	0,806	-0,140	-0,005	-0,243
Форма МТ	-0,065	0,108	-0,187	0,060
РФ	-0,044	0,398	0,750	0,016
АЦЦП	0,112	0,295	0,776	-0,143
Возраст дебюта	-0,177	0,106	0,037	0,429
Системные проявления	0,239	0,254	0,031	0,702
DAS28 исходный	0,765	0,102	-0,093	0,287
HAQ исходный	0,795	-0,037	0,038	0,269
Доля дисперсии, %	29,2	12,4	11,0	9,6

Примечание: выделенные значения соответствуют нагрузке $>0,25$ по модулю.

выбранные, что увеличивает долю объясняемой ими дисперсии, а также появляется возможность вращения решения, как и в факторном анализе [17,18]. Обычно имеют значение нагрузки со значением более 0,3. В нашем случае анализ проводился на массиве данных более 100 и для интерпретации полезно было выделять нагрузки более 0,25. Нагрузки до 0,3 интерпретируются как слабые, от 0,3 - 0,7 включительно – средние по силе влияния, более 0,7 – сильные. Результаты представлены в таблице 2.

Первая, главная компонента объясняла примерно 1/3 часть (29,2%) общей дисперсии данных. Из таблицы 2 видно, самые сильные нагрузки на нее были обусловлены эффективностью терапии и исходными значениями DAS28 и HAQ. В данном случае нагрузка была более 0,7 у всех трех компонентов, что свидетельствует об их сильной связи и клинической значимости, т.е. пациенты с такими параметрами, как высокие значения DAS и HAQ могут хуже отвечать на монотерапию МТ и нуждаться изначально в более агрессивном лечении. Остальные три компонента не были связаны с эффективностью МТ. 2-ая и 3-я главные компоненты отражали связь с полом, курением, массой тела и серологическими маркерами, а 4-ая дополнительно включала исходно высокую воспалительную активность болезни, но клиническая значимость этих данных низка (малая доля дисперсии и слабая связь). Они объясняли соответственно 12,4%, 11,0% и 9,6% общей дисперсии, т.е. их вклад был значительно меньше. Эти результаты могут быть использованы при планировании дальнейших исследований.

Помимо NLPCA, выделившего главную компоненту, проанализирован каждый клинико-лабораторный признак для идентификации дополнительных прогностических маркеров ответа на терапию (таблица 3).

Применив метод сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона подтвержден вывод, полученный анализом главных компонент о взаимосвязи неэффек-

тивности МТ с исходно высокими индексами DAS28 и HAQ. Так у неответчиков в дебюте заболевания DAS28 достоверно был более 5,1, а HAQ в диапазоне 2,1-3,0 ($p<0,001$, OR=4,9 (95% CI 2,9 – 8,1) и OR=4,3 (95% CI 2,6 – 7,2) соответственно), в сравнении с ответчиками, где исходные DAS28 и HAQ были ниже ($p<0,05$, OR и 95%CI менее 1). DAS28 более 5,1: неответчики – 84 (67,7%), ответчики – 51 (30,0%), DAS28 3,2 – 5,1: 40 (32,3%) и 102 (60,0%), DAS28 2,6 – 3,2: 0 (0%) и 17 (10,0%) соответственно.

Установлены другие факторы, формирующие неответ/ответ на МТ:

1. Пациенты с избыточной массой тела статистически значимо, почти вдвое чаще, демонстрировали отсутствие эффекта от МТ, чем пациенты с нормальным весом: ожирение у неответчиков было в 35 (28,2%) случаях, у ответчиков в 26 (15,3%) случаях, а нормальная масса тела в 89 (71,8%) и 144 (84,7%) случаях соответственно, ($p=0,07$, OR=2,1 (95% CI 1,6 – 4,8), что свидетельствует о негативном влиянии ожирения на эффективность лечения МТ.

2. Более молодой возраст дебюта РА (до 40 лет) чаще ассоциировался с неэффективностью МТ ($p=0,003$, OR=2,1 (95% CI 1,3 – 3,5), тогда как пациенты с дебютом болезни в старшем возрасте (40-60 лет) лучше отвечали на проводимую терапию ($p=0,015$, OR=0,6 (95% CI 0,3 – 0,9). Дебют РА до 40 лет был у 53 (42,7%) неответчиков и 44 (25,9%) ответчиков, а в возрасте 40-60 лет у 50 (40,3%) неответчиков и 93 (54,7%) ответчиков.

3. Среди больных, которые в ходе лечения развили любые побочные эффекты МТ (повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, стоматит, лейкопения) число неответчиков 51 (41,1%) было почти в 3 раза больше, чем ответчиков 31 (18,2%), $p=0,0004$, OR=3,1 (95% CI 1,9 – 5,3), что свидетельствует о их предикторной роли неэффективности МТ.

4. Отрицательное влияние на эффективность МТ оказывают любые системные проявления РА (неответ-

Таблица 3.

Сравнительный анализ исходных признаков больных с разным ответом на МТ

Признак	Неответ n=124 n (%)	Ответ n=170 n (%)	P	OR (95% CI)
Женщины (n=246)	100 (80,6%)	146 (85,9%)	0,2	0,7 (0,4 – 1,3)
Мужчины (n=48)	24 (19,4%)	24 (14,1%)		
РФ положительный (n=239)	97 (78,2%)	142 (83,5%)	0,2	0,7 (0,3 – 1,2)
РФ отрицательный (n=55)	27 (21,8%)	28 (16,5%)		
АЦЦП положительные (n=211)	93 (75,0%)	118 (69,4%)	0,5	1,2 (0,7 – 2,4)
АЦЦП отрицательные (n=47)	18 (14,5%)	29 (17,1%)		
АЦЦП не определялись (n=36)	13 (10,5%)	23 (13,5%)	-	-
Есть системные проявления (n=51)	27 (21,8%)	24 (14,1%)	0,08**	1,7 (0,9 – 3,1)
Нет системных проявлений (n=243)	97 (78,2%)	146 (85,9%)		
Курят (n=48)	25 (20,2%)	23 (13,5%)	0,1**	1,6 (0,9 – 3,0)
Не курят (n=246)	99 (79,8%)	147 (86,5%)		
Ожирение (n=61)	35 (28,2%)	26 (15,3%)	0,007*	2,1 (1,6 – 4,8)
Норма (n=233)	89 (71,8%)	144 (84,7%)		
Побочные эффекты (n=82)	51 (41,1%)	31 (18,2%)	0,0004*	3,1 (1,9 – 5,3)
Нет побочных эффектов (n=212)	73 (58,9%)	139 (81,8%)		
Дебют РА до 40 (n=97)	53 (42,7%)	44 (25,9%)	0,003*	2,1 (1,3 – 3,5)
Дебют РА 40-60 (n=143)	50 (40,3%)	93 (54,7%)	0,015*	0,6 (0,3 – 0,9)
Дебют РА после 60 (n=54)	21 (17,0%)	33 (19,4%)	0,6	0,8 (0,5 – 1,5)
DAS28 в дебюте 2,6 – 3,2 (n=17)	0 (0%)	17 (10,0%)	-	-
DAS28 в дебюте 3,2 – 5,1 (n=142)	40 (32,3%)	102 (60,0%)	<0,001*	0,3 (0,2 – 0,5)
DAS28 в дебюте более 5,1 (n=135)	84 (67,7%)	51 (30,0%)	<0,001*	4,9 (2,9 – 8,1)
НАQ в дебюте 0-1 (n=36)	2 (1,6%)	34 (20,0%)	<0,001*	0,06 (0,02 – 0,3)
НАQ в дебюте 1,1 – 2,0 (n=162)	59 (47,6%)	103 (60,6%)	0,03*	0,6 (0,4 – 0,9)
НАQ в дебюте 2,1 – 3,0 (n=96)	63 (50,8%)	33 (19,4%)	<0,001*	4,3 (2,6 – 7,2)

Примечание: *различия статистически значимы $p \leq 0,05$ Примечание: **различия находятся на уровне тенденции $0,05 \leq p \leq 0,1$

чки – 27 (21,8%), ответчики – 24 (14,1%) и активное курение (неответчики – 25 (20,2%), ответчики – 23 (13,5%), в обоих случаях $0,05 \leq p \leq 0,1$, т.е. различия находятся на уровне тенденции, OR и 95%CI практически идентичны 1,7 (0,9 – 3,1) и 1,6 (0,9 – 3,0) соответственно.

5. Пол и иммунологический статус пациента (РФ и АЦЦП) не имеют значения для прогнозирования ответа на МТ. В группах неответчиков и ответчиков: женщины – 100 (80,6%) и 146 (85,9%), мужчины – 24 (19,4%) и 24 (14,1%), РФ обнаружен: 97 (78,2%) и 142 (83,5%), не обнаружен: 27 (21,8%) и 28 (16,5%), АЦЦП обнаружены: 93 (75,0%) и 118 (69,4%), не обнаружены: 18 (14,5%) и 29 (17,1%) человек соответственно, во всех случаях $p > 0,05$, 95%CI включает 1.

Таким образом, неэффективность МТ ассоциирована с ранним дебютом РА (до 40 лет), высокой вос-

палительной активностью болезни и значительным нарушением жизнедеятельности, избыточной массой тела вне зависимости от пола и иммунологических маркеров. Курение и системные проявления также оказывают негативное влияние на терапию на уровне вероятности. Сильным предиктором неэффективности МТ служат его побочные эффекты. Начало болезни в среднем возрасте (40-60 лет), умеренная и низкая активность по DAS28, незначительные функциональные нарушения – клинические маркеры эффективности МТ.

Обсуждение. Реальная клиническая практика ведения больных РА ставит сложные задачи быстрого подбора эффективной терапии, в первую очередь МТ, а в случае недостижения цели – своевременной смены тактики лечения. При планировании работы изначально ставился вопрос: «Возможно ли на этапе инициации терапии на основании только клинического портрета

пациента предположить эффективность МТ?». Полученные выводы позволяют обсуждать, что исходно высокая активность болезни и выраженность функциональных нарушений могут стать неблагоприятными прогностическими факторами эффективности МТ. Опубликованные работы 2022 года Julien Duquesne et al. и Stephanie Q Duong et al. косвенно подтверждают выводы о корреляции высоких значений DAS28 с неадекватным ответом на МТ. Авторы предложили на основании простых клинико-лабораторных данных (также включенных в нашу работу) разработать модель машинного обучения для прогноза эффективности МТ [19, 20]. Такие попытки проводились разными исследователями, но успеха пока не принесли. Hider et al. считают, что высокий балл опросника оценки состояния здоровья может также влиять на частоту нежелательных явлений. Свои выводы авторы объясняют воздействием большего количества лекарственных средств у пациентов, испытывающих значимые физические затруднения, в т.ч. потребность в анальгетиках [21]. В настоящей работе прицельно не рассмотрена данная когорта больных, но такой анализ входит в дальнейшие планы. При этом обнаружено, что пациенты с более выраженными нарушениями активности по HAQ, чаще демонстрировали побочные эффекты и резистентность к терапии. Xavier M Teitsma et al. склоняются к мнению, что не только высокие значения DAS28, но и текущее курение ведут к недостаточной эффективности МТ [22]. Выводы, полученные в этом исследовании, хоть и не достоверно, но свидетельствуют, что курильщики чаще не развивают адекватный ответ на МТ. Полученные данные о пациентах с ожирением как о рефрактерном к МТ фенотипе не находят однозначного подтверждения в литературе. Например, Caroline B McCulley et al. при анализе данных 23500 больных РА (с 2005 по 2014 год), получавших терапию МТ, гидроксихлорохином, сульфасалазином и ингибиторами фактора некроза опухоли не нашли связи прекращения лечения с избыточной массой тела, но обсуждали влияние курения [23]. Совсем недавнее исследование (опубликовано в феврале 2022 года и включило в себя 1313 пациентов) Mrinalini Dey et al. показало, что у пациентов с ожирением было значительно меньше шансов достичь хорошего EULAR-ответа или ремиссии по DAS28, и такие больные с большей вероятностью лечились комбинацией базисных средств [24]. Эти же авторы расценивают ожирение как фактор,

Литература

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - С. 290-331
2. Насонов Е. Л., Олюнин Ю. А., Лиля А. М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // Научно-практическая ревматология. - 2018. - Т. 56. - №. 3. - С. 263-271.
3. Romão V. C., Canhão H., Fonseca J. E. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? //BMC medicine. - 2013. - Т. 11. - С. 1-24.
4. Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Wolfe BA, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, et al. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: a Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab (abstract). // Arthritis Rheumatol. - 2016/ - Т. 68 (suppl 10). - С. 822 - 823
5. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Peterson IF, et al. SWEFOT Trial Investigators Group. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naïve rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. //Annals of the rheumatic diseases. - 2011. - Т. 70. - №. 3. - С. 469-475.

требующий большей дозы МТ для достижения целей терапии (средняя доза МТ у пациентов с избыточной массой тела составила 20 мг/неделю, при нормальном весе – 15 мг/неделю). Рассчитав среднюю недельную дозу МТ у наших пациентов в группах с ожирением и нормальным ИМТ, разницы не было (около 15 мг). Возможно, при увеличении выборки данные будут другими (61 больной вошел в группу с высоким ИМТ). Работа 2021 года Aman Siddiqui et al. показала, что женский пол, более высокий ИМТ, курение, высокая активность заболевания могут быть предикторами резистентности к МТ, что было установлено и нами [25]. Системные проявления РА в прогнозе эффективности МТ были исследованы Margaret H Y Ma et al. Авторы заключили, что ремиссия у больных пожилого возраста с ревматоидными узелками была достигнута реже [26], что совпадает с полученными результатами, кроме возрастной характеристики. Как правило, у пациентов с системными проявлениями высокие индексы активности, чем можно объяснить ассоциацию с неответом. Таким образом, понимание ключевых характеристик пациентов на этапе инициации МТ позволит предположить потенциальный ответ на терапию. Для идентификации факторов неблагоприятного ответа на МТ необходимо продолжать активное наблюдение за больными РА, анализировать фенотипы пациентов, разработать алгоритм опроса и осмотра пациента с РА для будущих исследований.

Заключение. Оптимизация лечения РА остается важной частью ведения больных. Опираясь на полученные данные потенциальный неответчик на МТ выглядит следующим образом: пациент любого пола с избыточной массой тела, курящий, с дебютом заболевания в молодом возрасте, с высокой воспалительной активностью и системными проявлениями болезни. Эти особенности больных должны насторожить клинициста в отношении неблагоприятного течения болезни (торпидность к основному лекарственному агенту МТ), и послужить поводом для более частых визитов к врачу и коротким срокам оценки эффективности МТ. Возможно, необходимо включать таких пациентов в лист ожидания для планируемой смены лечения на другие молекулы.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

6. Benbouazza K, Rkain H, Benchekroun B, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, et al. Remission in early rheumatoid arthritis treated with conventional DMARDs. Results of a two-year follow-up study of El Ayachi Moroccan cohort. // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Т. 79. – №. 1. – С. 43-46.
7. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, et al. Pharmacogenetics Collaborative Research Group. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Т. 56. – №. 6. – С. 1765-1775.
8. Floris A, Perra D, Cangemi I, Congia M, Chessa E, Angioni MM, et al. Current smoking predicts inadequate response to methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients naïve to DMARDs: Results from a retrospective cohort study. *Medicine*. – 2021. – Т. 100. – №. 17. – С. e25481.
9. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerré T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. // *Joint bone spine*. – 2018. – Т. 85. – №. 2. – С. 135-138.
10. Roodenrys NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, van Laar JM, Lafeber FPJG, et al. Is prediction of clinical response to methotrexate in individual rheumatoid arthritis patients possible? A systematic literature review. // *Joint Bone Spine*. – 2020. – Т. 87. – №. 1. – С. 13-23.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. // *Arthritis & rheumatism*. – 2010. – Т. 62. – №. 9. – С. 2569-2581.
12. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2005. – Т. 23. – №. 5. – С. S93.
13. Van der Kooij A.J., Meulman J.J. Categorical Principal Components Analysis. In: Meulman JJ, Heiser WJ, editors. *SPPS Categories 10.0*. Chicago: SPSS Inc., 1999; С. 1–9, 103–126, 221–237
14. Фомина Е.Е. Факторный анализ и категориальный метод главных компонент: сравнительный анализ и практическое применение для обработки результатов анкетирования. // *Гуманитарный вестник*. – 2017. – №. 10 (60). – С. 3 - 10.
15. Gifi A. *Nonlinear Multivariate Analysis*. New York: John Wiley & Sons, 1990. – Т8. – 214 с.
16. Michailidis G, de Leeuw J. The Gifi System of Descriptive Multivariate Analysis // *Statistical Science*. – 1998. – С. 307-336.
17. Manisera M., van der Kooij AJ., Dusseldorp E. Identifying the Component Structure of Satisfaction Scales by Nonlinear Principal Components Analysis. // *Quality technology & quantitative management*. – 2010. – Т. 7. – №. 2. – С. 97-115.
18. Нохрин Д.Ю. Лабораторный практикум по биостатистике. Челябинск: ЧелГУ. - 2018. – 100 с.
19. Duquesne J. et al. Machine learning identifies a profile of inadequate responder to methotrexate in rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2023. – Т. 62. – №. 7. – С. 2402-2409.
20. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2022. – Т. 24. – №. 1. – С. 162.
21. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Т. 68. – №. 1. – С. 57-62.
22. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, de Jong PHP, Hazes JMW, Weel AEAM, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: development and validation of clinical predictors. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Т. 77. – №. 9. – С. 1261-1267.
23. McCulley CB, Barton JL, Cannon GW, Sauer BC, Teng CC, George MD, et al. Body mass index and persistence of conventional DMARDs and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2019. – Т. 37. – №. 3. – С. 422.
24. Dey M, Zhao SS, Moorts RJ, Bergstra SA, Landewe RB, Goodson NJ. The association between increased body mass index and response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis: results from the METEOR database. // *Rheumatology*. – 2022. – Т. 61. – №. 2. – С. 713-722.
25. Siddiqui A, Totonchian A, Jabar Ali JB, Ahmad I, Kumar J, Shiwani S, et al. Risk Factors associated with non-response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients. // *Cureus*. – 2021. – Т. 13. – №. 9. – С. 18112.
26. Ma MH, Ibrahim F, Walker D, Hassell A, Choy EH, Kiely PD, et al. Remission in early rheumatoid arthritis: predicting treatment response. // *The Journal of rheumatology*. – 2012. – Т. 39. – №. 3. – С. 470-475.

Сведения об авторах

Ходус Елена Андреевна, канд. мед. наук, врач ревматолог клиники профессора Кинзерского

Адрес: 4454045, г. Челябинск, улица Блюхера, д. 53а

Электронная почта khoduslana@gmail.com

Девальд Инесса Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Электронная почта inessa.devald@gmail.com

Мысливцова Кристина Юрьевна, врач ревматолог клиники профессора Кинзерского

Электронная почта myslivtsova@gmail.com

Игнатова Галина Львовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Электронная почта igln@mail.ru