

УДК 616.72-002.77

КЛИНИЧЕСКАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Лушпаева Ю.А., Евенко А.Ю., Кузнецова Е.Г.

ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, Тюмень, e-mail: tgma@tyumsma.ru

Проведена оценка эффективности и безопасности синтетических и биологических базисных препаратов у больных ревматоидным артритом, а также исследованы процессы окислительного метаболизма в клеточных мембранах нейтрофилов периферической крови наряду с функциональной активностью данных клеток в динамике проводимой патогенетической терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нейтрофилы, клеточные мембраны, свободно-радикальное окисление, базисная терапия

CLINICAL AND METABOLIC EFFICACY AND SAFETY OF PATHOGENETIC THERAPY AT RHEUMATOID ARTHRITIS

Lushpaeva Y.A., Yevenko A.Y., Kusnechova E.G.

GOU VPO TyumGMA Roszdrava, Tyumen, e-mail: tgma@tyumsma.ru

The estimation of efficiency and safety of synthetic and biological basic preparations at sick of a rheumatoid arthritis and as processes of an free-radical oxidation in cellular membranes of neutrophils of a peripheric blood along with functional activity of the given cells in dynamics of spent pathogenetic therapy are investigated is spent.

Keywords: rheumatoid arthritis, neutrophile, cellular membranes, free-radical oxidation, basic therapy

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное заболевание суставов [1, 6]. Основу патогенетического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, более всего затрагивающее синовиальную оболочку [6, 11]. В настоящее время достаточно широко освещен вопрос генетически детерминированного Т-клеточного иммунного ответа как основополагающего механизма развития ревматоидного воспаления [6, 8, 9], в то время как исследования по изучению фагоцитарного иммунитета при данном заболевании немногочисленны. При этом состояние нейтрофильного звена способно отражать работу иммунной системы в целом [3], а прямая взаимосвязь в патогенезе хронического воспаления и свободнорадикального окисления [2, 4, 10] предполагает важность рассмотрения роли структурно-функциональной организации мембран иммунокомпетентных клеток в модулировании иммунного ответа.

Таким образом, актуальность изучения активности свободнорадикального окисления нейтрофильных мембран, функциональных показателей клеток и их взаимосвязи с клиническими и лабораторными проявлениями РА, особенно в динамике базисной терапии, не подлежит сомнению и будет способствовать расширению представлений о мембранопатологических механизмах манифестации и прогрессирования ревматоидного воспаления наряду

с более глубоким пониманием нарушений иммунорегуляции при данном заболевании.

Цель исследования – на основе изучения активности свободнорадикального окисления нейтрофильных мембран, функциональных показателей клеток дать оценку эффективности и переносимости патогенетической терапии у больных ревматоидным артритом на основании изучения клинических и метаболических эффектов синтетических (метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин) и генно-инженерных биологических (инфликсимаб, ритуксимаб) базисных препаратов.

Материалы и методы исследования

Группа обследования состояла из 189 человек, из них под наблюдением находились 159 пациентов с РА и 30 человек контрольной группы. Критериями включения в исследование всех пациентов служили: информированное согласие; установленный диагноз РА в соответствии с критериями ACR (1987 г.) и рекомендациями Европейской Лиги ревматологов; отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний.

В группе больных наблюдались 113 пациентов с ранним РА (рРА) (длительность заболевания $6,2 \pm 3,1$ месяца), средний возраст которых составил $44,9 \pm 9,4$ года и 46 больных с длительным анамнезом РА (длительность в среднем $4,1 \pm 1,7$ года), в возрасте $44,1 \pm 11,4$ года. Пациентам с рРА в качестве патогенетической терапии назначались синтетические базисные препараты (СБП): метотрексат (МТ) – 63 (55,8%) пациентам, в дозе 10–15 мг/нед.; лефлуноמיד (ЛФ) – 27 (23,9%), в дозе 20 мг/сут.; сульфасалазин (СС) – 23 (20,3%) больным, в дозе 2 г/сут. Контрольное обследование данной группы осуществлялось в среднем через 12 месяцев беспрерывного приема СБП.

Контрольная группа включала 30 человек без клинически значимых хронических воспалительных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил $42,9 \pm 8,7$ года.

В группе больных с длительным анамнезом РА, резистентных к ранее проводимому базисному лечению, в комбинацию с МТ в дозе 10 мг/нед. включали генно-инженерные биологические базисные препараты (ГИБП): инфликсимаб – 21 пациенту, ритуксимаб – 25 больным. Контрольное обследование данной группы пациентов осуществлялось через 6 месяцев по окончании курса лечения: инфликсимаба – в среднем через 4–6 введений, в дозе 3 мг/кг; ритуксимаба – в среднем через 2–3 месяца после 2-х введений препарата в дозе 1000 мг, с интервалом в 14 дней.

Основными методами обследования больных являлись: сбор анамнеза с анализом частоты возникновения вирусных и/или бактериальных инфекций, наличием хронических очагов воспаления; физикальный осмотр с оценкой показателей суставного статуса, степенью активности болезни по индексу DAS28, рентгенологической стадии по модифицированному методу Steinbrocker и диагностикой внесуставных проявлений. Лабораторные биохимические и иммунологические исследования проводились унифицированным методом.

Специальные методы исследования включали оценку активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах нейтрофилов путем определения первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК); вторичных – малонового диальдегида (МДА); конечных – оснований Шиффа (ШО). Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивалось по содержанию основного жирорастворимого антиоксиданта α -токоферола (α -ТФ) и активности супероксиддисмутазы (СОД). Изучались параметры липидной фазы мембран нейтрофилов путем определения общего холестерина (ОХ) и общих фосфолипидов (ОФЛ). Функциональная активность нейтрофилов оценивалась по уровню НСТ – теста в спонтанном и стимулированном вариантах; фагоцитарной активности (ФА), фагоцитарного числа (ФЧ) и степени завершенности фагоцитоза (ЗФ) [7].

Статистический анализ результатов проводился на PS IBM с использованием стандартных пакетов статистических программ SPSS for Windows (версия 11.5) и STATISTICA (версия 6.0) с определением среднего арифметического значения переменной (M), среднего квадратичного (стандартного) отклонения (SD) и стандартной ошибки средней величины (m). Средние значения в работе представлялись в форме $M \pm SD$. Для оценки достоверности количественных параметров использовали парный t -критерий Стьюдента, а также тест Mann-Whitney или Wilcoxon. Корреляционные зависимости определялись по методам Pearson и Spearman. При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий χ^2 . Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный сравнительный анализ эффективности СБП в группе пациентов с рРА в среднем через 12 месяцев терапии показал, что более значимый противовоспалительный эффект был зарегистрирован

в группах больных, получавших МТ и ЛФ. Показатели продолжительности утренней скованности, суставной активности: индекса Ричи, числа воспаленных и болезненных суставов, наряду с лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, серомукоида и СРБ) в данных группах больных сократились в среднем на 50%. В группе пациентов, принимавших СС, не было зарегистрировано достоверного снижения как клинических, так и лабораторных параметров активности ревматоидного воспаления. Значимых различий по общему количеству лейкоцитов и количеству полиморфно-ядерных нейтрофилов ПЛАН периферической крови в динамике терапии небиологическими препаратами не зарегистрировано.

Анализ комбинированного индекса активности воспаления DAS28 в динамике терапии СБП показал достоверное снижение активности заболевания в группах, получающих МТ ($4,6 \pm 0,6$ против $3,1 \pm 0,6$, $p < 0,001$) и ЛФ ($4,2 \pm 0,7$ против $2,8 \pm 0,6$, $p < 0,001$). В группе, получавших СС, достоверного снижения показателей DAS28 зарегистрировано не было ($3,4 \pm 0,3$ против $3,8 \pm 0,4$, $p = 0,2$).

У больных, получавших МТ, отрицательная рентгенологическая динамика регистрировалась у 52 (46%) пациентов. Прием ЛФ приводил к прогрессированию заболевания при рентгенодиагностике у 13 (48%). Прием СС в течение 12 месяцев привел к прогрессированию рентгенологических изменений у 21 (91,3%) пациента, что достоверно ($p = 0,001$) больше, чем у пациентов, получающих МТ и ЛФ.

Анализ активности свободнорадикального окисления (СРО) в мембранах нейтрофилов периферической крови у больных РА показал, что в динамике терапии МТ и ЛФ в течение 12 месяцев усугубляются мембрано-деструктивные процессы, обусловленные накоплением наиболее токсичных продуктов липопероксидации – ДК, что сопровождается снижением активности СОД (табл. 1). Стоит отметить, что значения данного показателя АОС не достигали контрольного уровня. Концентрация α -ТФ при этом достоверно не изменялась.

Наряду с этим в группе терапии МТ и ЛФ в течение 12 месяцев отмечалось достоверное снижение ФП, ФЧ и ИЗФ нейтрофилов периферической крови (табл. 2). Стоит отметить, что длительный прием СС не влиял на функциональную активность ПЛАН (табл. 2).

Проведение регрессионного анализа показало достоверную взаимосвязь ИЗФ и уровня ДК в мембранах нейтрофильных фагоцитов ($R^2 = 0,53$, $p < 0,001$)

Таблица 1

Показатели СРО липидов, состояния АОС и липидного состава мембран нейтрофилов у больных РА в динамике лечения синтетическими БПВП

Показатели	Метотрексат <i>n</i> = 63 М ± SD		Сульфасалазин <i>n</i> = 23 М ± SD		Лефлуноמיד <i>n</i> = 27 М ± SD	
	до	после	до	после	до	после
ДК, нмоль/мл	23,7 ± 2,8	25,2 ± 4,0*	23,5 ± 3,2	23,7 ± 3,2	23,9 ± 3,2	26,6 ± 4,6*
МДА, нмоль/мл	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2
ШО, у.ед.фл	9,0 ± 1,8	9,3 ± 2,8	8,6 ± 1,7	8,2 ± 1,5	8,7 ± 1,5	9,2 ± 3,0
СОД, % торм.	28,1 ± 1,8	25,7 ± 1,8*	26,9 ± 5,9	23,6 ± 5,5*	29,4 ± 6,9	23,9 ± 7,4*
α-ТФ, нмоль/мл	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,4
ХС, мкм/мл	0,34 ± 0,09	0,36 ± 0,09	0,35 ± 0,09	0,34 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,32 ± 0,09
ОФЛ, мкм/мл	0,04 ± 0,001	0,03 ± 0,001*	0,04 ± 0,05	0,04 ± 0,05	0,04 ± 0,008	0,03 ± 0,01
ХС/ОФЛ	10,5 ± 4,7	11,4 ± 3,9	9,9 ± 3,1	9,4 ± 2,3	10,1 ± 2,8	11,9 ± 4,7

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в группах до лечения и в динамике терапии.

Таблица 2

Показатели фагоцитоза у больных РА в динамике лечения синтетическими БПВП, *n* = 113

Показатели	Метотрексат <i>n</i> = 63 М ± SD		Сульфасалазин <i>n</i> = 23 М ± SD		Лефлуноמיד <i>n</i> = 27 М ± SD	
	до	после	до	после	до	после
ФП, %	70,6 ± 12,6	60,3 ± 14,2*	65,7 ± 16,9	56,7 ± 19,7	66,7 ± 14,9	50,6 ± 19,0*
НСТ-сп.- тест, %	6,8 ± 0,5	6,9 ± 0,4	7,6 ± 5,0	11,4 ± 8,4	5,5 ± 3,4	6,5 ± 4,1
НСТ-ст. – тест, %	31,9 ± 10,8	31,3 ± 12,9	38,0 ± 12,9	36,5 ± 19,0	29,9 ± 14,0	22,5 ± 12,0*
ФЧ	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,3*	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,4	1,9 ± 3,0	1,6 ± 2,1*
ИЗФ	1,12 ± 0,3	0,99 ± 0,3*	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,93 ± 0,3*

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в группах до лечения и в динамике терапии.

В группе больных, получавших МТ, в динамике терапии инфекционные осложнения возникли у 23 (36,5%) больных, из них частые ОРВИ наблюдались у 19 (25,4%), которые осложнялись ангиной у 3 (4,8%), гайморитом/синуситом/ларингитом – у 5 (7,9%), пневмонией у 1 (1,6%) и острым бронхитом у 2 (3,2%) пациентов. У 3 (4,8%) пациентов, имеющих хронический пиелонефрит в анамнезе, наблюдалось его обострение. Инфекционные осложнения или обострение хронических очагов инфекции возникали в среднем через 7,5 ± 2,5 месяцев от начала терапии.

В динамике терапии ЛФ инфекционные осложнения возникли у 12 (44,4%) больных, из них ОРВИ – всего у 11 (40,1%), осложнение ангиной – у 1 (3,7%), гайморитом/синуситом – у 4 (14,8%), бронхитом – у 1 (3,7%). У 2 (7,4%) пациентов зарегистрировано обострение хронического пиелонефрита. Инфекционные осложнения или обострение хронических очагов инфекции возникали в среднем через 5,9 ± 2,5 месяца.

В группе больных, получавших СС, в динамике терапии обострения или возникновения ОРВИ не регистрировалось. 18 (78,3%) пациентам из данной группы в

связи с прогрессированием болезни в среднем через 10,1 ± 2,1 месяца в комбинацию с СС был включен МТ – 16 (69,6%) больным и 2 (3,2%) – ЛФ.

Сравнительный анализ эффективности биологических и небологических базисных препаратов показал, что ГИББП обладают более выраженным противовоспалительным эффектом (табл. 3).

Однако в динамике терапии инфликсимабом отмечалось достоверное увеличение уровня ДК (27,3 ± 2,2 против 30,9 ± 5,4 нмоль/мл, $p < 0,005$) и коэффициента ХС/ОФЛ (14,7 ± 4,4 против 19,9 ± 4,7, $p < 0,005$), по сравнению с показателями до начала терапии и аналогичными значениями в группе, получавших ритуксимаб (25,6 ± 3,0 нмоль/мл и 12,9 ± 2,7 соответственно, $p < 0,005$).

В динамике лечением инфликсимабом также зарегистрировано достоверное снижение ФП, ФЧ и ИЗФ. Прием ритуксимаба значимо не влиял на показатели фагоцитоза.

Проведение регрессионного анализа продемонстрировало достоверную взаимосвязь ИЗФ и концентрации ДК в мембранах нейтрофилов.

Сравнительный анализ эффективности БПВП

Препараты	ΔDAS28		
	«нет эффекта»	эффект «умеренный»	эффект «хороший»
Метотрексат, $n = 63$	18 (28,5%)	28 (44,5%)*	17 (27%)
Сульфасалазин, $n = 23$	16 (69,6%)*(**)	7 (30,4%)	-
Лефлуномид, $n = 27$	15 (18,5%)	15 (55,5%)*(**)	7 (26%)
Инфликсимаб, $n = 21$	-	11 (52,4%)*	10 (47,6%)
Ритуксимаб, $n = 25$	1 (4%)*	6 (24%)	18 (72%)*(**)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по эффективности БПВП; ** – достоверность различий ($p < 0,005$) между группами больных РА, получавших различные БПВП

В динамике терапии инфликсимабом ОРВИ наблюдались у 9 (42,9%), причем все случаи были осложнены: ангиной – у 2, гайморитом – у 2, бронхитом – у 2. У 2 пациентов на фоне терапии инфликсимабом была диагностирована пневмония, и у 1 – сепсис, что явилось показанием для прекращения лечения данным препаратом.

В группе больных ритуксимабом в динамике терапии было зарегистрировано только обострение хронического пиелонефрита у одного, в связи с чем препарат был отменен.

Для оценки совместного влияния клинических, лабораторных и инструментальных параметров нами выбрана модель пошаговой регрессии. В качестве зависимой переменной определено наличие инфекционных осложнений базисной терапии (ИОБТ); в качестве независимых переменных выбраны более 30 параметров, включающих возраст, пол, клинические, лабораторные, иммунологические маркеры активности РА, параметры мембран нейтрофилов. Методом пошагового отбора 5 независимых переменных – ИЗФ, ДК, ШО, ХС/ОФЛ, α -ТФ обуславливали 38% вариабельности зависимой переменной – ИОБТ (коэффициент детерминации – $R^2 = 38\%$, $p < 0,0001$).

Заключение

Таким образом, в динамике терапии таких синтетических БП, как метотрексат и лефлуномид наряду с выраженным противовоспалительным и антидеструктивным эффектом регистрируется усугубление мембранопатологических процессов и нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов, что сопряжено с развитием инфекционных осложнений базисной терапии. Применение сульфасалазина не оказывает значимого влияния на активность и прогрессирование ревматоидного воспаления. Терапия ГИББП (инфликсимаб и ритуксимаб) больных РА, резистентных к другим БП, оказывает более значимый противовоспалительный эффект по сравнению с синтетическими базисными средствами.

Однако в динамике лечения инфликсимабом, в отличие от применения ритуксимаба, регистрируются частые инфекционные осложнения, ассоциированные с интенсификацией свободнорадикального окисления липидов в мембранах нейтрофилов и снижением фагоцитарной активности клеток.

Список литературы

1. Беневоленская Л.И. Эпидемиология ревматических заболеваний вчера и сегодня. – М.: Медицина, 2001. – С. 270.
2. Извекова В.А. Липиды мембран и функция иммунокомпетентных клеток в норме и при патологии // Успехи современной биологии. – 1991. – №4. – С. 5–77.
3. Кац Я.А., Митрофанов В.А. Ревматоидный артрит. – М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2000. – 112 с.
4. Клиническая фармакология / под ред. А.Г. Гилмана. – М.: Изд-во «Практика», 2006. – 321 с.
5. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. – СПб.: МедМассМедиа, 2000. – 96 с.
6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 716 с.
7. Быковская С.Н. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний / С.Н. Быковская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №4. – С. 81–84.
8. Cantagrel A. Pathogenesis and immunopathology of rheumatoid polyarthritis // Rev. Pat. – 1997. – Vol. 47, №8. – P. 1992–1997.
9. Morrow J.D. The isoprostanes: unique prostaglandin-like products free radical-initiated lipid peroxidation / J.D. Morrow, Y. Chen // Drag. Metab. Rev. – 1999. – Vol. 31. – P. 117–139.

Рецензенты:

Фролова О.И., д.м.н., профессор, начальник отдела разработки территориальной программы государственных гарантий и стандартизации медицинских услуг департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень;

Шуркевич Н.П., д.м.н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ Кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень.