

© Коллектив авторов, 2015

УДК 616. 72-002. 77-615.361.45 - 06

*Ахунова Н.Т., Холова З.У., *Ниязов Ф.И.*

АНТИДЕСТРУКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Кафедра терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ

*Кафедра внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуали ибн Сино

*Ahunova N.T., Holova Z.U., *Niyazov F.I.*

ANTIDESTRUCTIVE ACTION OF GLUCOCORTICOIDS AT EARLY REUMATOID ARTHRITIS

Department of Therapy of the State Education Establishment “Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of Republic of Tajikistan”

*Department of Internal Disease № 3 of the Tajik Medical State University named after Abuali-ibn-Sino

Цель исследования. Изучение антидеструктивного действия глюкокортикостероидов (ГКС) на фоне базисной терапии раннего ревматоидного артрита (РРА) метотрексатом (МТ).

Материал и методы. Представлены результаты лечения 42 больных (все женщины) в возрасте от 32 до 58 лет (в среднем 45 лет). Длительность заболевания от 0,5 до 2 лет с достоверным РА (критерии АРА, 1987), наблюдавшихся в течение года. Критерии исключения: наличие язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки; больные с IV рентгенологической стадией заболевания. Все пациенты были разделены на две группы: 1 - 22 человека, получавших МТ в дозе 10 мг в неделю и ГКС в дозе 7,5 мг/сутки; 2 - 20 больных, принимавших только МТ. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов разрешался в обеих группах. Для оценки терапевтического эффекта использовались клинические, лабораторные и рентгенологические показатели.

Результаты. В 1-й группе у 8 из 22 больных отмечено снижение индекса Ларсена в основном за счет уменьшения или исчезновения кистовидных просветлений и явлений околоуставного остеопороза. Во второй группе снижение этого показателя наблюдалось только у трёх больных. Уменьшение индекса Ларсена не коррелировало с ожидаемым уменьшением эрозий, нарастание эрозий в обеих группах практически не отличалось (2,0 и 2,4 соответственно).

Заключение. У больных с РРА приём глюкокортикостероидов в сочетании с метотрексатом способствует снижению костно-хрящевой деструкции, оцененной по индексу Ларсена.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, глюкокортикостероиды, метотрексат

Aim. Study of antidestructive actions of glucocorticosteroids on the background of the basic treatment of early rheumatoid arthritis by methotrexate.

Materials and methods. Present results of treatment of 42 patients (all women) in the age of 32 to 58 years (mean 45 years). Duration of disease from 0,5 to 2 years with a valid RA (ARA criteria, 1987), observed during the year. Exclusion criteria were the presence of stomach ulcer or 12-duodenal ulcer. Patients with IV stage of radiographic disease. All patients were divided into two groups: 1 – 22 persons receiving methotrexate 10 mg per week and glucocorticosteroids 7,5 mg / day; 2 – 20 patients treated only by methotrexate. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were allowed in both groups. To assess the therapeutic effect was used clinical, laboratory and radiographic performances.

Results. In the 1st group in 8 of 22 patients decline was registered of the index of Larsen. Mainly due to the decrease or disappearance of cystoid enlightenment and of phenomena of periarticular osteoporosis. In the second group decrease of this indicator was observed only in three patients. Reduction of the index of Larsen did not correlate with the expected decrease in erosion, growth of erosions in the two groups was almost the same (2.0 and 2.4 respectively).

Conclusion. In patients with early rheumatoid arthritis reception of corticosteroids in combination with methotrexate helps to reduce osteochondral destruction, estimated by the index of Larsen.

Key words: early rheumatoid arthritis, corticosteroids, methotrexate

Актуальность

Как всякий аутоиммунный самоподдерживающийся процесс, ревматоидный артрит (РА) является хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся постепенно нарастающей деструкцией мягких тканей, хряща и костей. Определенный вклад в эту деструкцию могут вносить упоминавшиеся ранее медиаторы иммунного и воспалительного процессов – цитокины (особенно ФНО и ИЛ-1), простагландины, протеолитические ферменты и др. Однако, основная деструкция всех компонентов ревматоидного сустава вызывается паннусом – активно пролиферирующими синовиальными клетками фибробластического типа, образующими в своей совокупности агрессивную грануляционную ткань, способную в процессе своего роста разрушать структуры, входящие в состав сустава [1].

Известно, что из современных противовоспалительных средств самыми эффективными являются глюкокортикостероиды (ГКС). Их уникальные противовоспалительные иммунодепрессивные свойства в течение нескольких десятилетий с успехом используются в лечении ревматоидного артрита, патогенез которого предполагает сложный каскад воспалительных и иммунологических реакций, развивающихся на генетически изменённом фоне. В последние годы получены данные об антидеструктивном действии ГКС в плане замедления прогрессирования костно-хрящевых деструкций, что диктует необходимость применения их уже на ранних стадиях РА [2, 8].

Метотрексат (МТ) в настоящее время является наиболее распространенным базисным препаратом (БП), используемым для лечения РА. Высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата отмечается многими авторами [3, 6].

Важной особенностью МТ является быстрое начало действия – лечебный эффект развивается в первые 4-8 недель приёма, однако полная ремиссия достигается редко, а отмена препарата приводит к обострению заболевания через 2-3 недели [4, 7].

МТ отличается хорошей переносимостью. Несмотря на то, что побочные эффекты развиваются примерно у половины больных, получающих МТ в низких дозах, в целом, этот препарат переносится лучше, чем другие БП [5, 9].

Материал и методы исследования

Представлены результаты исследования 42 больных (все женщины) с достоверным диагнозом РРА (критерии АСР, 1987), завершивших годичное наблюдение. Возраст – от 32 до 58 лет (в среднем 45 лет). Критериями включения больных были: достоверность диагноза РРА, активность воспаления II ст. и выше, возраст к моменту начала терапии от 32 до 58 лет.

Критерия исключения: больные с язвенным анамнезом, с НПВП-гастропатией и больные с рентгенологической стадией IV.

Длительность заболевания составляла в среднем 2 года (от 0,5 до 2 лет). У 16 больных была I стадия болезни, у 18 – II, у 8 – III.

Больных разделили на 2 группы: 1 группу составили пациентки, получающие МТ и ГКС в дозе до 7,5 мг/сутки, во 2 группу были включены больные, принимающие только МТ. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разрешалось в обеих группах. Другие базисные антиревматоидные средства не применялись.

Для оценки терапевтического эффекта в качестве критериев использовались клинические, лабораторные и рентгенологические показатели, определяемые через 3 месяца и к 12-му месяцу наблюдения. Клиническими показателями эффективности служили: интенсивность боли в баллах от 0 до 3, длительность и интенсивность утренней скованности (в минутах и баллах от 0 до 3), число воспаленных и болезненных суставов, суставной индекс Ричи, окружность проксимальных межфаланговых суставов, количество внутрисуставных инъекций за время наблюдения.

Оценка рентгенологических данных проводилась по стандартным рентгенограммам кистей и стоп с последующей оценкой разрушения костнохрящевой структуры суставов методом Ларсена, производился также подсчет количества эрозий в межфаланговых суставах стоп, проксимальных межфаланговых суставах и пястно-фаланговых суставах кистей.

В качестве статистических критериев использовали парный критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В 1 группе у 8 из 22 больных наблюдалось значительное уменьшение или исчезновение кистевидных просветлений и явлений около-суставного остеопороза. Это были женщины

в возрасте от 26 до 50 лет (в среднем 41 год) с длительностью заболевания более 3-х лет (в среднем 7,5 лет) и временем приёма ГКС не более года. Все больные имели 2 степень активности и II-III стадии заболевания. Только у двух больных за время наблюдения возникла необходимость внутрисуставного введения ГКС.

В контрольной группе аналогичное улучшение индекса Ларсена произошло лишь у 1 больной (больная 63 лет, с 7-месячным анамнезом РА, II стадией и 2 степенью активности, с маловыраженным суставным синдромом и своевременным началом базисной терапии МТ).

Только у двух больных 1 группы увеличился индекс Ларсена более чем на 5 пунктов, по сравнению с семью больными из контрольной группы. Обе пациентки 1 группы с прогрессированием костно-хрящевой деструкции (58 и 60 лет, при небольшой длительности заболевания – 1,3 года) имели II стадию, высокую лабораторную и иммунологическую активность РА, системные проявления. Кроме того, базисная терапия МТ в сочетании с ГКС была назначена только за 1-2 месяца до начала наблюдения и в связи с плохой переносимостью МТ составляла 5-7,5 мг в неделю. За 12 месяцев этим больным сделано в среднем по 3 инъекции ГКС в разные суставы.

Таблица 1

Динамика показателей суставного синдрома и активности РА в зависимости от длительности лечения у больных 1 и 2 групп

Показатели	Длительность лечения			
	3 месяца		12 месяцев	
	метотрексат + преднизолон n=22	метотрексат n=20	метотрексат+ преднизолон n=22	метотрексат n=20
Боль (баллы)	-0,8 (-0,6; -1,0)	-0,4 (-0,2; -0,6)	-1,2 (-0,8; -1,6)	-1,3 (-1,0; -1,6)
Утренняя скованность (баллы)	-0,4 (-0,1; -0,7)	-0,6 (-0,3; -0,9)	-1,0 (-0,6; -1,4)	-2,1 (-1,4; -2,8)
Утренняя скованность (мин)	-36,0 (-7,18; -64,2)	-30,0 (-14,8; -46,2)	-90,0 (-64,9; -115,1)	-130,0 (-30,8; -229,2)
ЧВС	-1,2 (-0,4; -2,0)	-1,2 (-0,6; -1,8)	-2,2(-0,2; -4,2)	-2,2(-1,2; -3,2)
Сила сжатия (мм рт.ст.)	47,0 (28,0; 68,0)	15,3 (-3,3; 33,9)*	48,0 (5,0; 91,0)	66,0 (23,0; 89,0)
Окружность проксимальных м/ф суставов (мм)	-1,5 (-8,9; 3,5)	-4,8 (-3,5; -6,1)	-8,5 (-1,5; -15,5)	-4,8 (-1,6; -8,0)
Суставной индексе	-2,5 (-1,9; -3,1)	-2,9 (-1,4; -4,4)	-11,5 (-7,4; -15,6)	-9,0 (-6,7; -11,3)
СОЭ (мм/ч)	-12,0 (-2,0; -22,0)	-0,6 (2,4; -3,6)*	-18,0 (-8,5; -27,5)	-13,3 (-6,8; -3,6)
Фибриноген (г/л)	-0,1 (0,3; -0,5)	-0,2 (0,1; -0,5)*	-1,2 (0,9; - 3,3)*	-1,2 (0,1; -2,5)*
α2-глобулин (%)	-2,2 (-1,6; -2,8)	0,1 (1,0; -0,8)*	-4,8 (-0,7; -9,9)	-2,3 (-1,2; -3,4)

Примечание: * – наличие в диапазоне доверительного интервала значения свидетельствует об отсутствии достоверной динамики

Упомянутая выше положительная динамика индекса Ларсена не сопровождалась уменьшением эрозий. Интересно, что в контрольной группе со стабильным значением счёта деструкции отмечалось снижение количества эрозий в среднем на 0,25. Нарастание же эрозий в целом в двух группах практически не отличалось (2,0-2,4 соответственно).

Выводы

1. В большинстве случаев отмечали строгий параллелизм в течении заболеваний пародонта и патологии внутренних органов и систем. При ухудшении течения основного соматического заболевания усугубляется патологический процесс в пародонте и, наоборот, ремиссия соматической патологии

оказывает на него положительное влияние.

2. Ведущими признаками хронического генерализованного пародонтита у соматических больных являлись: значительная отечность, рыхлость мягких тканей пародонтальных структур, наибольшая выраженность патологических зубодесневых карманов с выраженными грануляциями, гнойным отделяемым в области функционально-ориентированных групп зубов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА (пп. 7-9 см. в REFERENCES)

1. Гусев Д.Е., Сигидин Я.А. // Клиническая ревматология. 1996. №1. С.29.
2. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит, современная концепция патогенетической терапии // *Materia Medica*. 1995. № 1 (5). С.5-17.
3. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // *Тер. архив*. 1996. №5. С. 5-8.
4. Сигидин Я.А., Жуковская Г.Н. Новый принцип лечения ревматоидного артрита – комбинированная базисная терапия // *Клиническая медицина*. 1990. №1. С. 119-124.
5. Балабанова Р.М., Иванова М.М., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит на рубеже веков: в кн. Избранные лекции по клинической ревматологии /под ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 61-67.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. // *Клиническая фармакотерапия*. 2005. №1. С. 72-75.

REFERENCES

1. Gusev D. E., Sigidin Ya. A. *Klinicheskaya revmatologiya – Clinical rheumatology*, 1996, No. 1, pp. 29.
2. Nasonova V. A., Nasonov E. L. *Revmatoidnyy artrit, sovremennaya kontseptsiya patogeneticheskoy terapii [Rheumatoid arthritis, the modern concept of pathogenetic therapy]*. *Materia Medica*, 1995, No. 1 (5), pp. 5-17.
3. Nasonova V. A., Sigidin Ya. A. *Bazisnaya terapiya*

revmatoidnogo artrita v ranney stadii [Basic therapy for rheumatoid arthritis at an early stage]. *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic Archives*, 1996, No. 5, pp. 5-8.

4. Sigidin Ya. A., Zhukovskaya G. N. *Novyy printsip lecheniya revmatoidnogo artrita – kombinirovannaya bazisnaya terapiya [The new principle of treatment of rheumatoid arthritis – combined basic therapy]*. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*, 1990, No. 1, pp. 119-124.

5. Balabanova R. M., Ivanova M. M., Karateev D. E. *Revmatoidnyy artrit na rubezhe vekov: v kn. Izbrannyye lektsii po klinicheskoy revmatologii. Pod red. V.A. Nasonova, N.V. Bunchuka (Rheumatoid arthritis at the turn of the centuries. In the book: Selected lectures in clinical rheumatology. Ed. V. A. Nasonov, N. V. Bunchuk)*. Moscow, Meditsina Publ., 2001. 61-67 p.

6. Nasonov E. L., Karateev D. E., Chichasova N. V., Chemeris N. A. *Sovremennyye standarty farmakoterapii revmatoidnogo artrita [Modern standards of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis]*. *Klinicheskaya farmakoterapiya – Clinical pharmacotherapy*, 2005, No. 1, pp. 72-75.

7. Anderson P., West S., Deli J., et al. *Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized double-blind study*. *Annals of Internal Medicine*, 1985, Vol. 103, pp. 189-190.

8. Chang D., Weinblatter M., Schur P. *The effect of methotrexate on interleukin-1 in patients with rheumatoid arthritis*. *Journal of Rheumatology*, 1992, Vol. 19, pp. 1678-1682.

9. Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al. *Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with single components*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1999, Vol. 58, pp. 220-225.

Сведения об авторах:

Ахунова Насиба Тахировна – и.о. зав. кафедрой терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ, к.м.н., доцент

Холова Зулхумор Уктамовна – ассистент кафедры терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ, к.м.н.

Ниязов Фаршад Истамович – доцент кафедры внутренних болезней №3 ТГМУ им. Абуалиибн Сино, к.м.н.

Контактная информация:

Ахунова Насиба Тахировна – тел.: +992900229244; email: nasiba.akhunova.1973@mail.ru