

**МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА
ГАПТОГЛОБИНА**Абдуллаев Н.А.,
Шодидулова Г.З.,
Самиев У.Б.

Самаркандский государственный медицинский институт

Лечение больных ревматоидным артритом (РА) является одной из сложных проблем современной медицины. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60-90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становятся полными инвалидами. У больных РА средняя продолжительность жизни сокращается на 3-7 лет и показатель выживаемости больных приравнивается к выживаемости больных с лимфогранулематозом, инсулинзависимым сахарным диабетом и атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Способ лечения зависит от формы РА, степени активности воспалительного процесса, стадии заболевания, быстроты прогрессирования РА, возраста больного и сопутствующих заболеваний. При подборе терапевтического метода у больных РА предусматривается в снижение активности патологического процесса, степени боли, применение длительно действующих базисных препаратов и проведение физиотерапевтической терапии.

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения ревматоидного артрита в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина.

Материал и методы: обследовано 82 больных (65-женщин и 17 мужчин) с достоверным диагнозом РА (критерии ассоциации Американских ревматологов) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст – 40,8±1,5). Характеристика клинических проявлений, активности и стадии заболевания осуществлялась на основании критериев Института ревматологии РАМН (1999).

Давность РА колебалась от 1 года до 35 лет (в среднем – 8,6±0,7). У всех больных было полиартикулярное поражение и серопозитивная форма заболевания. Минимальная степень активности зарегистрирована у 8 (5,2%), средняя – у 51 (58,3%) и высокая – у 23 (36,5%) больных. Нарушение функции суставов было выявлено у всех больных: у 37 (51,1%) – II, у 31 (48,9%) – III степени.

Оценка иммунного статуса проводилась на основании количественного определения Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G.

Идентификацию подтипов гаптоглобин (Hr) проводили методом электрофореза (Davis, в модификации Н.А.Осиной, 1982), количественное определение - риваноловым методом (Korinek,). Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂ и NO₃) по методике Голикова П.П. (2000). Нитратредуктазную активность (НР) по методике Вавилова Т.П. (1991), а активность синтазы оксида азота (NOS) по методике Сумбаева В.В. (2000), содержание пероксинитрита (ONOO) по методике Азимов Р.К. (2005).

Статистическая обработка цифровых данных была проведена на компьютере Р – IV с использованием программных пакетов StatGraf (2005).

Результаты и обсуждения: противовоспалительная терапия больных РА проводилась нестероидными и стероидными противовоспалительными препаратами.

В зависимости от НПВП препаратов больные были разделены на три группы. В первую группу был включен 21 больной, получавший препарат нимесил. Вторую группу составили 19 больных, принимавших препарат ациклофенак (аэртал). В третью группу вошли 22 больных, принимавших препарат диклофенак в стандартной дозировке. Оценка результатов лечения больных проводилась по критериям НИИ Ревматологии АМН России. При этом учитывались общее состояние больных, состояние двигательной активности суставов, изменение суставного синдрома и лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена и др.). Эффект лечения обозначался как хороший (4-5б), удовлетворительный (3б) и неудовлетворительный (2б). Эффект лечения оценивался в каждой группе отдельно в зависимости от фенотипов гаптоглобина.

Первая группа, получавшая НПВП нимесил, в большей степени положительное действие на регресс клинической симптоматики был отмечен у больных с Hr 1-1 и Hr 2-1, тогда как у больных с фенотипом Hr 2-2 это проявлялось в меньшей степени. Так, утренняя скованность больных в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,1 и 2 раз, болевой индекс - 1,9; 2,2 и 1,8 раз, суставной индекс в 2,5; 2,2 и 2 раз и индекс П.Ли - в 2,3; 2,1 и 2 раз относительно исходных значений соответственно группам Hr 1-1, Hr 2-1 и Hr 2-2. Это приводила к увеличению манипуляционной способности кисти (МСК) в 1,22; 1,31 и 1,43 раз соответственно.

У больных, получавших НПВП ациклофенак эффективность была выше, чем, при применении нимесила при чем более эффективным он оказался у больных РА Hr 2-2. Так утренняя скованность больных в процессе лечения сократилась в 2,5; 2,15 и 2,17 раз, болевой индекс - в 2,12; 2,55 и 2,56 раз, суставной индекс - в 2,28, 2,1 и 2,76 раз и индекс П.Ли - в 2,16, 2,06 и 3,19 раз относительно

исходных значений соответственно группам Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2. Это приводило к увеличению манипуляционной способности кистей в 1,31; 1,34 и 1,57 раз соответственно.

В отличие от них диклофенак занимал промежуточное положение и оказывал одинаковый эффект вне зависимости от фенотипов гаптоглобина. Так, утренняя скованность больных в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,05 и 2,02 раз, болевой индекс - в 2; 2,04 и 2,23 раз, суставной индекс - в 2,03; 2,24 и 2,34 раз и индекс П.Ли - в 2,6; 2,14, и 2,12 раз относительно исходных значений соответственно группам Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2, что приводило к увеличению МСК в 1,23, 1,33 и 1,22 раз соответственно.

Как видно из приведенных данных, эффективность различных классов НПВП зависела от фенотипов гаптоглобина, что необходимо учитывать при выборе фармакотерапии у больных РА. Следует ограничить прием нимесила у больных с Нр 2-2. Данной группе целесообразно назначение препарата ациклофенака или диклофенака. Все нестероидные препараты оказывали приблизительно одинаковое действие у больных с Нр 1-1 и Нр 2-1.

Следует сказать, что регрессия клинических синдромов зависела не только от фенотипов гаптоглобина, но и от принадлежности к группе крови. Ранее нами было показано, что более тяжелое течение наблюдается при сочетании Нр 2-2 и А (II) группы крови. Оценка эффективности трех групп препаратов показала высокую эффективность у больных с группой крови 0 (I) и слабую у больных, имеющих вторую группу крови. Так, динамика утренней скованности, болевого и суставного синдромов характеризовалась медленным снижением и сохранялась в течение длительного времени, причем более эффективной для данной категории больных была комбинация гормонов в сочетании с ациклофенаком, тогда как остальные группы препаратов оказались несколько слабее. Такие параметры как индекс П.Ли сохранялся высоким, а МСК - низким, несмотря на проводимую комплексную терапию. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учёта генетических факторов, в частности группы крови, в индивидуализации лечебной тактики, тем более данный показатель имеется в анкетных данных больных и не требует дополнительных затрат. Подтверждение этому является положительная динамика лабораторных показателей. В частности, белков острой фазы. Так, в группе больных, получавших НПВП нимесил, в большей степени положительное действие на лабораторные показатели было отмечено у больных с Нр 1-1 и Нр 2-1. Тогда, как у больных с фенотипом Нр2-2 это проявлялось в меньшей степени. Так, в первой группе больных уровень С - реактивного белка (СРБ) снизился соответственно в 1,66; 1,4 и 1,39 раза, содержание гаптоглобина также достоверно уменьшилось в 1,22; 1,36 и 1,21 раза, соответственно группам больных с Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр2-2. Соответственно этому значение СОЭ уменьшился в 1,38, 1,33 и 1,23 раза. Следовательно, назначение нимесила более выражено снижает белки острой фазы в сыворотке крови у больных с фенотипом гаптоглобина 1-1 и в меньшей степени с Нр 2-2. Причем, полученные результаты в определенной степени совпадают с динамикой уменьшения клинических проявлений РА.

Включение в комплекс лечебных мероприятий больных РА НПВП ациклофенака, оказывало более выраженный эффект. Так, содержание СРБ снизилось в 1,73; 1,68 и 2,43 раза, уровень гаптоглобина – в 1,67; 1,65 и 2,53 раза, соответственно фенотипам Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2, относительно исходных значений. Это проявлялось заметным замедлением скорости оседания эритроцитов: в 1,59; 1,39 и 1,63 раза, соответственно группам больных с фенотипами Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2. Как видно из приведенных данных, в плане снижения уровня белков острой фазы в сыворотки крови более целесообразно применение ациклофенака. При этом положительная динамика была во всех группах выше, чем при применении нимесила и особенно четко проявлялась в группе больных с Нр 2-2, что соответствовало динамике уменьшения клинических проявлений.

Проведенная фармакотерапия в третьей группе больных с включением золотого стандарта НПВП диклофенака способствовала, снижению содержания СРБ в сыворотке крови в 1,47; 1,28 и 1,33 раза, при этом уровень гаптоглобина также достоверно снизился в 1,3; 1,18 и 1,22 раза, СОЭ – в 1,54; 1,39 и 1,46 соответственно группам больных с фенотипами Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2, относительно исходных значений. Как видно из приведенных данных наиболее эффективен в плане снижения содержания белков острой фазы и СОЭ оказался препарат ациклофенак.

Проведенные в этом плане исследования показали более высокую эффективность нимесулида у больных Нр 1-1, ациклофенака – у больных Нр 2-2 и одинаковую у всех фенотипов при назначения диклофенака.

Так, в группе больных леченных нимесулидом с Нр 1-1 было 5 больных. В процессе лечения хорошие результаты были отмечены у 3 (60%), а удовлетворительные и неудовлетворительные по одному (20%). Фенотип Нр 2-1 был отмечен у 8 больных. Из них при выписке из стационара хорошие результаты были выявлены у 2 (25%), удовлетворительные - у 4 (50%), неудовлетворительные – у 2 (25%). Нр 2-2 был отмечен у 8 больных, получавших нимесулид. У этих больных нами был

отмечен слабый эффект, так как хороший результат был отмечен лишь у 1 больного (12,5%), удовлетворительные – у 3 (37,5%), неудовлетворительные – у 4, то есть у половины пролеченных больных. Следовательно, можно предположить, что назначение нимесулида целесообразно у больных с Нр 1-1 и необходимо воздержаться от его использования у больных Нр 2-2.

Из 19 больных, получавших ациклофенак у 3 был Нр 1-1. Из них хорошие результаты были отмечены у 2 (66,7%), удовлетворительные – у одного (33,3%) и неудовлетворительных не отмечено. Вообще следует сказать, что неудовлетворительный результат при применении ациклофенака не отмечен ни в одной группе. С фенотипом Нр 2-1 хорошие результаты были отмечены у 5 (62,5%) больных, удовлетворительные – у 3 (37,5%). В группе больных Нр 2-2, в которую вошли 8 больных, хорошие результаты были отмечены у 6 (75%) и удовлетворительный – у 2 (25%). Следовательно, ациклофенак оказался более эффективным НПВП у больных РА, чем нимесулид, причем его эффективность во всех группах преобладала и более четко это проявлялось у больных с фенотипом Нр 2-2.

Диклофенак был использован нами для лечения 22 больных с РА. Из них у 5 был выявлен Нр 1-1. Эффективность лечения у данной группы была высокой и проявлялась хорошими результатами у 3 (60%), удовлетворительными – у 2 (40%), а неудовлетворительных результатов не отмечено. У 9 больных был выявлен фенотип Нр 2-1. Из этой группы больных лишь у 3 (33,3%) был отмечен хороший результат, удовлетворительный – у 5 (55,6%), неудовлетворительный – у 1 (11,1%). Из 8 больных с фенотипом Нр 2-2, получавших диклофенак, у 3 (37,5%) был отмечен хороший результат, удовлетворительный – у 4 (50%) и неудовлетворительный – у 1 (12,5%). Следовательно, диклофенак по своей эффективности занимает промежуточное положение между ациклофенаком и нимесулидом. Его эффективность выше у больных с фенотипом Нр 1-1 и ниже при наличии Нр 2-1 и Нр 2-2.

Следует сказать, что эффективность лечения РА также зависела от группы крови больных и их сочетания с фенотипами гаптоглобина. Более высокие, хорошие и удовлетворительные результаты были отмечены у больных, имеющих первую группу крови. Слабая эффективность была характерна для больных со второй группой крови, особенно в сочетании с фенотипом Нр 2-2. Существенных различий в эффективности применения нимесулида, ациклофенака и диклофенака в зависимости от группы крови мы не выявили.

Таким образом, применение НПВП, ГКС, базисных средств в терапии РА способствуют снижению степени поражения суставов, улучшению объема движений в суставах и качества жизни больных. Эффективность лечения зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин и группа крови. Эффективность лечения была высокая у больных с фенотипом Нр 1-1 и низкая при наличии Нр 2-2, особенно в сочетании со А (II) группой крови. Все использованные нами препараты существенно снижали выраженность клинических симптомов и лабораторных показателей. Особенно четко это проявлялось у больных, получавших ациклофенак, действие нимесулида оказалось более слабым. Применение НПВП ациклофенака при лечении больных РА открывает новые перспективы. Противовоспалительный эффект этого препарата не уступает другим НПВП. Этот препарат особенно эффективен у больных с фенотипом Нр 2-2, когда заболевание имеет тяжелое генетическое обоснование.

Использованная литература:

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматические болезни. - М.: Медицина, 1997. - С.257-294.
2. Гришаева Т.П., Балабанова Р.М. Опыт применения Аэртала (Ациклофенака) при лечении ревматических заболеваний // Трудный пациент. – 2005.- №2.- С.15-17.
3. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Боневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат “Арта” при лечении остеоартроза // Терапевтический архив. - 2005. - №11. - С.69-75.
4. Насонова В.А. Ацекофенак (Аэртал) в практике ревматолога // Терапевтический архив. - 2005. - №5. – С.87-90.
5. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. - 2007. - №5. - С.5-8.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в XXI век // Клиническая медицина. - 2005. - №6. – С.8-12.
7. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы-2: Современная концепция// Терапевтический архив.- 1999.- №4(71).- С.54-57.
8. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // Российский медицинский журнал.-2003.- №23 (2).- С.21-28.
9. Henrotin Y., De Leval X, Mathy-Hartet M et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 2001; 50: 391–9.
10. Hunter JA, Parnham MJ, Grassi Balagutr XG. Aceclofenac in rheumatoid arthritis: a useful and novel anti-inflammatory. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 329–34.