

УДК 616.72-002-002.6

Ё.У.Саидов

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан Т.Г.Гульмуродовым 6.02.2008 г.)

Среди базисных препаратов, применяемых в терапии ревматоидного артрита (РА), ведущее место по праву занимает метотрексат (МТ), являющийся эталоном противоревматической терапии [1-7]. Препарат обладает наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность, что позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» [6-8] фармакотерапии РА. В многочисленных исследованиях последних лет было установлено, что при использовании МТ клиническое улучшение наступает значительно быстрее, чем при лечении другими базисными препаратами [1,4-8]. Также определено, что монотерапия МТ при раннем (<3 лет) тяжелом РА не уступает по эффективности монотерапии инфликсимабом и ассоциируется со снижением риска летальности [9,10].

Метотрексат относится к группе антиметаболитов и является структурным аналогом и антагонистом фолиевой кислоты, принимающей участие в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов и в обмене холина. Анализ литературных данных показывает, что в реализации фармакологической эффективности МТ при аутоиммунных заболеваниях участвуют различные механизмы: влияние на синтез полиаминов и соотношение TCD4+/CD8+ [6,7], ингибция функции нейтрофилов [5,6], подавление синтеза Ig M – ревматоидного фактора [4,7], супероксидных радикалов, большого спектра цитокинов (ИЛ-1, рИЛ-2Р, ИЛ-6, ИЛ-8) [6-8]. Таким образом, данные, касающиеся влияния МТ на синтез «иммунорегуляторных» и «антивоспалительных» цитокинов, позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами МТ наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ-2, γ – ИФ) на Th2- тип (ИЛ-10), что объясняет выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата [1,3,4-10].

Несмотря на многолетний опыт применения МТ в терапии тяжелых форм РА, многие аспекты его эффективности по-прежнему остаются малоизученными, в связи с чем целью данной работы явилось изучение клинической эффективности МТ и его влияния на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных РА, а также на системные проявления болезни.

Методы исследования

Под наблюдением находились 28 пациентов в возрасте от 20 до 58 лет (средний возраст 42 года) с установленным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов [11], с длительностью заболевания от 3 месяцев до 15 лет (средняя продолжительность 8.2 ± 1.6 года). Среди обследованных больных было 20 женщин и 8 мужчин.

Активность РА оценивали по индексу DAS28 (Disease activity score). Большинство больных (24) были серопозитивны по ревматоидному фактору, имели высокую активность второй и третьей рентгенологических стадий РА. У 26 обследованных имелись различные системные проявления РА – ревматоидные узлы, кожный васкулит, полиамиотрофия, субфебрильная лихорадка, аутоиммунная анемия, кардит, синдром Рейно, полинейропатия.

Все пациенты до исследования принимали неселективные нестероидные противовоспалительные препараты – Н-НПВП (диклофенак натрия, индометацин) и 4 больных получали преднизолон в дозе не более 10 мг/сут. Решающим условием для назначения метотрексата было отсутствие в анамнезе приема препаратов базисного ряда у всех обследованных больных. Всем пациентам был назначен метотрексат перорально в первоначальной дозе 7.5 мг/нед (по 2.5 мг с интервалом в 12 ч в течение 12 недель) в сочетании с преднизолоном в дозе 7.5 мг/сут (в качестве бридж-терапии) – продолжительность приема – 3 мес. Спустя 4 нед при нормальной переносимости препарата и наличии соответствующих показаний некоторым больным дозу метотрексата увеличивали на 2.5 мг в нед до 12 мг/нед и в итоге 8, 12 и 6 пациентов получали соответственно 7.5, 10 и 12.5 мг/нед метотрексата в течение 12 нед. Параллельно с началом приема МТ и преднизолона всем обследованным больным осуществлена смена Н-НПВП на селективные НПВП (апонил, целебрекс). В дни, свободные от приёма метотрексата, пациенты принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

Обследование пациентов проводили по стандартной программе, включающей оценку боли и общего состояния больного по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), длительности утренней скованности, оценку суставных индексов и функциональных нарушений, клинический, биохимический и иммунологический анализы крови. В процессе наблюдения больных следили также за динамикой внесуставных проявлений РА.

Концентрацию С-реактивного белка [СРБ] определяли высокочувствительным методом латекс-агглютинации согласно инструкции фирмы изготовителя («Ольвекс диагностикум», 193029, РФ, СПб). Количество лимфоцитов и их иммунофенотипирование в периферической крови определяли с использованием панели моноклональных антител к поверхностным рецепторам CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20. Из периферической крови больных выделяли чистую суспензию лимфоцитов, которую затем исследовали методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1.077 (Histopaque, «Sigma», США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вычисления t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Через 12 недель лечения метотрексатом наблюдалась статистически достоверная положительная динамика клинических показателей суставного синдрома и основных лабораторных показателей активности РА (табл.1). Следует отметить, что тенденция к регрессии выраженности основных клинических показателей активности заболевания была замечена спустя 4 недели после приема метотрексата. Позднее наблюдалась дальнейшая положительная динамика до окончания исследования. Как видно из табл. 1, после 12 недель лечения метотрексатом нами было зафиксировано достоверное ($p<0.001$) снижение основных лабораторных показателей активности РА у 25 пациентов (у трёх больных препарат к этому времени был отменен из-за побочных реакций).

Оценка активности РА в динамике по индексу DAS28 показала, что к концу исследования пациенты «перешли» из категорий с более высокой активностью в категории с меньшей активностью. В целом индекс DAS28 у обследованных больных после 12-недельного курса лечения снизился с исходного уровня 6.04 ± 1.12 до 3.3 ± 0.08 ($p<0.01$).

Анализ эффективности проводимой терапии по критериям EULAR (DAS28) показал, что к 12-ой неделе лечения хороший эффект наблюдался у 8 пациентов (28%), удовлетворительный эффект – у 18 (64%).

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторных показателей активности у больных РА
через 12 нед. лечения метотрексатом

Показатели	Исходно	Через 12 нед
Оценка интенсивности боли по ВАШ (0-100 мм)	70.16 ± 6.24	$20.42 \pm 2.36^{**}$
Продолжительность утренней скованности, ч	$3,00 \pm 1.08$	$0.58 \pm 0.06^{**}$
Индекс Ричи, баллы	18.74 ± 4.32	$6.45 \pm 1.16^{**}$
Число воспаленных суставов, баллы	14.26 ± 2.18	$4.08 \pm 1.07^{**}$
СОЭ, мм/час	42.16 ± 4.62	$27.12 \pm 2.34^{**}$
С- реактивный белок, мг/л	14.25 ± 2.36	$6.08 \pm 1.04^{**}$
Серомукоид, ед.	0.48 ± 0.06	$0.22 \pm 0.04^{*}$
Фибриноген, г/л	6.8 ± 1.02	$4.2 \pm 0.04^{*}$

Примечание: * - $P<0.01$, ** - $p<0.001$

Наряду с положительными сдвигами клинико-лабораторных показателей активности заболевания у большинства обследованных больных к окончанию курса терапии выявлена также устойчивая тенденция системных проявлений РА к обратному развитию.

Таким образом, статистически достоверное уменьшение клинико-лабораторных показателей активности заболевания и тенденция системных проявлений РА к регрессии на фоне

12 недель приема метотрексата демонстрируют его противовоспалительную активность уже на ранних этапах лечения, что согласуется с данными других исследователей [6,7,9].

Анализ результатов исследования фенотипических маркеров лимфоцитов периферической крови позволил нам получить сведения об иммунном статусе больных и влиянии метотрексата на показатели клеточного звена иммунитета.

У больных РА до начала базисной терапии наблюдалось лишь достоверное повышение уровня лейкоцитов (9.14 ± 1.08 ; $p < 0.01$) и процента лимфоцитов, несущих маркеры активации (CD20+; $p < 0.05$), при этом процентное содержание CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов у больных РА мало отличалось от контроля, что указывает на активацию клеточного звена иммунитета при отсутствии дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови.

На фоне приема метотрексата и низких доз глюкокортикостероидов (преднизолон – 7.5 мг/сут) через 12 недель у больных РА наблюдалось статистически достоверное ($p < 0.01$) снижение уровня лейкоцитов, общего количества лимфоцитов и CD20+ лимфоцитов. Можно предположить, что снижение общего количества лимфоцитов произошло из-за достоверного уменьшения CD20+ лимфоцитов.

При применении метотрексата к окончанию срока исследования выявлено статистически недостоверное ($p > 0.05$) нарастание уровня CD8+ и снижение CD4+ лимфоцитов.

При анализе исходных показателей гуморального иммунитета у больных РА установлено достоверное увеличение содержания основных классов иммуноглобулинов – А, М, G по сравнению с контролем. Как видно из табл. 2, спустя 12 недель было выявлено иммунокорригирующее влияние метотрексата в виде статистически достоверного снижения всех классов иммуноглобулинов. Положительная динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных РА, по-видимому, и объясняет тенденции внесуставных проявлений заболевания к обратному развитию на фоне 12 недель лечения метотрексатом [6].

Таблица 2

Динамика уровня иммуноглобулинов у больных РА через 12 недель лечения метотрексатом

Показатели	Контроль	Больные РА (n =25)	
		До лечения	Через 12 нед.
Ig A, мг%	197 ± 24 мг%	234 ± 6.08	$206 \pm 8.04^*$
Ig M, мг%	105 ± 9 мг%	158 ± 4.32	$106 \pm 3.42^*$
Ig G, мг%	1320 ± 119 мг%	1516 ± 124.46	$1364 \pm 78.46^*$

Примечание: * - $p < 0.001$

Переносимость препарата у большинства больных (21) оставалась удовлетворительной. У трёх больных препарат был отменен из-за стойких побочных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Доза метотрексата была уменьшена только в двух случаях.

Результаты нашего исследования показывают, что применение метотрексата позволяет уже на ранних этапах лечения добиться значительного уменьшения воспалительных изменений суставов и интенсивности болевого синдрома. Столь быстрый и ощутимый эффект оказывает благоприятное психологическое воздействие на больного и может уменьшать потребность в дополнительной антиревматической терапии, что позволяет у большинства пациентов максимально ограничить и/или вовсе отменить прием НПВП на самих ранних этапах лечения метотрексатом.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии у метотрексата системных эффектов как на уровне клеточного, так и на уровне гуморального иммунитета, что коррелирует со статистически значимым уменьшением суставного синдрома и положительными сдвигами системных проявлений РА на самих ранних этапах лечения метотрексатом.

*Таджикский государственный медицинский
университет им.Абуали ибн Сино*

Поступило 06.02.2008 г.

ЛИТЕРАТУРА

3. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита (Клинические рекомендации). – М., 2006, 118 с.
4. Насонов Е.Л. – Терапевтический архив, 2004, № 5, с.5-7.
5. Мазуров В.И. Клиническая ревматология (Руководство для врачей). – СПб., 2005, 515 с.
6. Насонов Е.Л. – Клиническая медицина, 2005, № 6, с.8-12.
7. Насонов Е.Л. – Русский медицинский журнал, 2006, № 14 (8), с.573-577.
8. Яременко О.Б. – Украинский ревматологический журнал, 2002, № 3, с.45-51.
9. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. – М., 2005, 196 с.
10. Maetzel A., Wong A., Strand V et al. – Rheumatology, 2000, v. 39, p. 975-981.
11. Breedweld F.C., Kavananaugh A.F., Cohen S.B. et al. – Arthritis Rheum., 2004, v.50, p.123-134.
12. Krause D., Schleusser B., Herborn C., Rau R. – Arthritis Rheum., 2000, v.43, p.14-21.
13. Arnet F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. – Arthritis Rheum., 1988, v.31, p.315-324.

Ё.У.Саидов

БАҶОИ БОЛИНИЮ ИММУНОЛОГИ ОИДИ ФОИДАБАХШИИ МЕТОТРЕКСАТ БА БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ ПОЛИАРТРИТИ ТАРБОДМОНАНД, ДАР ДАВРАҶОИ АВВАЛИ ТАБОБАТ

Дар мақолаи мазкур оиди истифодаи метотрексат дар табобати 28 нафар беморони мубталои полиартрити тарбодмонанд буда, сухан ронда мешавад. Нишон дода шудааст, ки ҳангоми истифодаи метотрексат дар се моҳи аввали табобат , на танҳо

зухуротҳои болинии беморӣ, инчунин тамоюли нишондиҳандаҳои иммунни полиартрити тарбодмонанд ба таназулёби дар ин беморон, мушоҳида мешаванд.

Yo.U.Saidov

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSESMENT OF METHOTREXATE
EFFICCY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRUTIS IN EARLY STAGES
OF THERAPY**

28 patients with rheumatoid arthritis (RA) received methotrexate during 12 weeks according to the standard scheme.

It is stated that treatment with methotrexate during 12 weeks decreased RA activity and exerted influence on cell and humoral immunity.