

Г.А. Проценко

ННЦ «Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины, Киев

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
лечение, гидроксихлорохин.

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РЕНЕССАНС ГИДРОКСИХЛОРОХИНА В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ)

В обзоре дано обоснование применения гидроксихлорохина в лечении пациентов с ревматоидным артритом. Описаны схемы базисной терапии с включением данного препарата.

Противовоспалительный эффект антималярийных препаратов отмечен почти 200 лет назад. Хинин и цинхонин, активные компоненты хинного дерева, были выделены еще в 1820 г. В конце XIX в. английский врач J.P. Рауне впервые выявил клинический эффект хинина при красной волчанке. В последующем два синтетических аминохинолиновых аналога — хлорохин дифосфат и гидроксихлорохин сульфат (Гх) — стали широко применять в ревматологии. Отмечено, что при их примерно одинаковой эффективности хлорохин приблизительно в 2–3 раза токсичнее, чем Гх (VcChesney E.W., 1983).

Гх имеет разнообразные механизмы действия. В лечении пациентов с ревматическими заболеваниями наиболее значимыми являются противовоспалительное, анальгезивное и иммуномодулирующее его влияние (Fox R.I., 1993). Кроме того, Гх вызывает гипогликемический, гиполипидемический, антиагрегантный, антиоксидантный, антимикробный и антипролиферативный эффект, что имеет общетерапевтическое значение.

Среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых в лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА), Гх занимает особое место. Это связано с тем, что его положительный эффект у больных РА в сравнении с плацебо становится достоверным при длительном лечении (не менее 6 мес), при этом эффективность различных доз препарата примерно одинакова (Насонов Е.Л., 1996). В 60–70-е годы XX ст. до широкого внедрения в практику концепции раннего «агрессивного» лечения РА антималярийные препараты назначались в дебюте болезни подавляющему большинству пациентов. Следует отметить, что при высокоактивных вариантах начала РА аминохинолиновые препараты не позволяли достичь выраженного эффекта в течение нескольких месяцев ни в отношении клинических проявлений РА, ни в отношении рентгенологического прогрессирования болезни. Тем не менее, результаты анализа течения РА в большой группе больных (>600 пациентов) свидетельствуют, что применение аминохинолиновых препаратов в самые ранние сроки болезни (до 6 мес), даже при их недостаточной эффективности и необходимости замены на другие БПВП на этапах лечения и наблюдения, все же ассоциировалось с более благоприятным исхо-

дом через 15–20 лет болезни по сравнению с пациентами, которым БПВП были назначены через 1–3 года болезни (Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., 2004).

На современном этапе лечение РА ориентировано на как можно более быстрое подавление активности болезни, что приводит к снижению прогрессирования деструкции в суставах и сохранению функциональной способности больных (Emery P., 1995). Наличие в настоящее время достаточного спектра БПВП, эффект которых развивается гораздо быстрее, в течение 1–3 мес (метотрексат, лефлуномид, алкилирующие цитостатики), делают их раннее назначение у больных активным РА более обоснованным. Согласно современным рекомендациям (Combe B. et al., 2007) препаратами первой линии среди БПВП при РА признаны метотрексат и лефлуномид, а Гх стал назначаться гораздо реже. Представляется, что существует несколько ситуаций, когда применение Гх может быть полезным.

В дебюте развития суставного синдрома не у всех больных возможна точная нозологическая верификация диагноза. И РА, и диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ) могут дебютировать с одинаковых симптомов — симметричного полиартрита с небольшой утренней скованностью, отсутствием достоверных лабораторных маркеров (ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора и др.). В этой ситуации Гх может быть препаратом выбора, поскольку он успешно применяется и в лечении ДБСТ. Известно, что Гх способен подавлять синтез цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α), ингибировать разрушение хряща, индуцированного ИЛ-1, подавлять синтез интерферона- γ активированными Т-лимфоцитами, что в определенной степени будет модифицировать активность воспалительного процесса (Picot S., 1991; Landrewe R.V.M. et al., 1994) в период уточнения диагноза болезни. При этом у Гх отсутствуют противопоказания к назначению его при других болезнях, протекающих с развитием суставного синдрома (в том числе и пара-, постинфекционных).

Течение РА весьма вариабельно. Это связано со многими причинами. Прежде всего, в дебюте заболевания установление точного диагноза не всег-

да возможно. Диагностические критерии, предложенные Американским колледжем ревматологов (ACR) в 1987 г., не соответствуют требованиям ранней диагностики РА. Поэтому в последние годы совместными усилиями Европейской антиревматической лиги (EULAR) и ACR разрабатываются новые критерии, ориентированные на как можно более раннее установление диагноза РА. Известно, что воспаление в синовиальной оболочке может начать развиваться задолго до появления первых клинических симптомов заболевания.

В крови больных РА за несколько лет до дебюта артрита (вплоть до 10 лет) выявляют серологические тесты, такие как ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) (Nielen M.M. et al., 2004). Морфологическое исследование синовиальной оболочки, полученной при биопсии у больных в первые месяцы после дебюта артрита, показало, что не у всех выявляются признаки острого ревматоидного воспаления, у большинства пациентов уже в первом биоптате отмечаются отчетливые признаки хронического синовита (Шехтер А.Б. и соавт., 1985). Таким образом, даже в дебюте развития суставного поражения болезнь может представлять хроническую стадию. Поэтому задержка с назначением терапии БПВП ухудшает отдаленный прогноз РА как функциональный, так и жизненный. Для новых диагностических критериев EULAR/ACR выбраны 4 группы параметров, а каждый параметр на основании многомерного статического анализа получил балльную выраженность, при сумме ≥ 6 баллов устанавливается определенный диагноз РА.

В группу лекарственных средств, замедляющих прогрессирование РА, входят хлорохин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат, препараты золота, пеницилламин и азатиоприн (Farr M., Vason P.A., 1995; Насонов Е.Л., 2010). Лечение этими препаратами проводится под наблюдением ревматолога. Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо регулярное обследование.

Средства, замедляющие прогрессирование РА, показаны при тяжелом, без ремиссий, течении заболевания и неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. По современным представлениям эти препараты необходимо назначать уже на ранних стадиях заболевания (Paulus H.E., 1993; Насонов Е.Л., 1996).

Хлорохин и Гх. Наименее выраженные побочные эффекты среди всех препаратов, замедляющих прогрессирование РА, вызывает Гх. Он разрешен FDA к применению при РА. В дозе 5–7 мг/кг/сут (обычно 400 мг/сут) внутрь препарат вызывает ремиссию у 20% и улучшение — у 50% больных. Однако его действие развивается только через 3–6 мес. Гх можно назначать в сочетании с любым другим препаратом, замедляющим прогрессирование РА. Показано, что применение Гх позволяет снизить дозу кортикостероидов, а также уровень холестерина в сыворотке на 15–20%, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не уве-

личивает время кровотечения. Указанные эффекты Гх делают этот препарат особенно ценным при лечении больных, постоянно применяющих кортикостероиды. У 10% пациентов, принимающих Гх, отмечаются головная боль, тошнота, сыпь и гриппоподобный синдром, которые проходят вскоре после отмены препарата или снижения его дозы. Поскольку у 3% больных, принимавших препарат в течение 10 лет, развивается ретинопатия, каждые 6 мес пациента должен осматривать офтальмолог. На раннем этапе изменения сетчатки обратимы. При лечении Гх ретинопатия возникает гораздо чаще — у 10% больных, принимавших препарат не менее 10 лет, причем изменения сетчатки часто необратимы.

Сульфасалазин давно используют при РА, хотя в США он до сих пор не разрешен к применению при этом заболевании. Сульфасалазин и Гх наиболее безопасные средства, замедляющие прогрессирование РА, однако сульфасалазин оказывает побочное действие несколько чаще, чем Гх. Основное противопоказание к применению сульфасалазина — его непереносимость (Pincus T. et al., 1992).

Метотрексат — цитостатик, антагонист фолиевой кислоты — в настоящее время применяют чаще других средств, замедляющих прогрессирование РА (Сергиев Н.А., Еров Н.К., 2009). Побочные действия метотрексата делятся на ранние и отсроченные. К ранним относят желудочно-кишечные нарушения (25%), язвы слизистой оболочки рта (15%) и головную боль (10%) в течение нескольких суток после применения препарата. Риск возникновения этих побочных действий можно уменьшить, снизив дозу или назначив препарат парентерально. Отсроченные побочные действия отмечают у 10–30% больных. Это анемия, лейкопения или тромбоцитопения, быстро проходящие после снижения дозы метотрексата. У <1% больных развивается лекарственный пневмонит — тяжелое осложнение лечения метотрексатом, которое может угрожать жизни больного. Изредка наблюдается оппортунистическая инфекция (грибковая, пневмоцистная и др.). Часто повышается активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) — она становится максимальной на 3-и сутки после применения препарата). Каждые 8–12 нед (а в первые 2 мес лечения — каждые 2 нед) проводят общий анализ крови и определяют активность печеночных ферментов. Если активность АсАТ и АлАТ >100 Ед/л, препарат отменяют. Лечение возобновляют через несколько недель, при этом препарат назначают в более низкой дозе.

Препараты золота — уротиомалат натрия, аурутиоглюкоза и аурофин. Побочные действия — сыпь, стоматит, угнетение кроветворения (тромбоцитопения, а затем — лейкопения и анемия), поражение почек (первое проявление — протеинурия). Угнетение кроветворения и нефротоксическое действие — показание к отмене препаратов золота.

Пеницилламин выпускают в таблетках и капсулах. Действие препарата развивается лишь через

несколько месяцев после начала лечения. Побочные действия наблюдаются часто. У 1/3 больных препарат неэффективен.

Азатиоприн — иммунодепрессант, структурный аналог пурина. Разрешен FDA к применению при РА, однако у 20% больных отмечаются желудочно-кишечные нарушения, у 15% — изменение биохимических показателей функции печени, изредка — панцитопения. Азатиоприн повышает риск развития гемобластоза, поэтому длительно его не назначают (при применении препарата в течение 20 лет гемобластоз возникает у 10% больных).

В последние годы комбинацию средств, замедляющих прогрессирование РА, рекомендовано начинать с высоких доз, а затем переходить на поддерживающие. Для оценки эффективности этой схемы лечения необходимы дальнейшие исследования (Saag K.G. et al., 2008).

В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов Украины основной группой препаратов для лечения РА (категория доказательности А) являются *метотрексат* и другие широко назначаемые препараты — *лефлуномид* и *сульфасалазин*, БПВП следует назначать как можно раньше (в пределах 3–6 мес от первого появления симптомов). В рекомендации EULAR (2007) (Combe B. et al., 2007) указывается, что при риске развития персистирующего эрозивного артрита, даже если больной не соответствует классификационным критериям РА, показано назначение БПВП. Первым следует назначать метотрексат, а при невозможности его применения препаратами первой линии считают лефлуномид, сульфасалазин и соли золота (Имаметдинова Г.Р., 1998). Согласно рекомендациям ACR (2008) (Saag K.G. et al., 2008) БПВП необходимо назначать как можно раньше после дебюта симптомов артрита, препаратами первой линии считают метотрексат и лефлуномид.

Далее во всех современных рекомендациях обращается внимание на то, что тактика лечения больного РА зависит от адекватности (или неадекватности) терапии. Таким образом, перед клиницистом стоят три задачи: выбор препарата, оценка адекватности терапии на ее этапах и своевременная коррекция лечения.

Последние рекомендации ACR (2008) (Saag K.G. et al., 2008) по лечению больных РА БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) включают определение основных параметров, которые следует учитывать при назначении препаратов. К ним относят: длительность РА, которая подразделяется на ранний РА (длительность болезни <6 мес), средняя длительность болезни (6–24 мес) и устоявшийся (длительный) РА при длительности симптомов >24 мес.

Наличие прогностически неблагоприятных признаков: активная болезнь (большое количество болезненных и припухших суставов), наличие эрозий на ранней стадии, повышение РФ и/или АЦЦП (Goecor-Ruiterman Y.P. et al., 2005), повышение СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ). Плохой прогноз при РА означает рентгенологическое прогрессиру-

вание деструкции суставов, утрату функции и повышение смертности, а также риска необходимости проведения хирургических операций на суставах.

В соответствии с рекомендациями ACR (2008) (Saag K.G. et al., 2008) лечение БПВП проводится в виде монотерапии или двойных и тройных комбинаций в зависимости от длительности терапии и наличия факторов неблагоприятного прогноза.

Метотрексат и *лефлуномид* — БПВП первой линии для монотерапии — назначают при любой длительности и любой активности, при наличии прогностически неблагоприятных признаков (Kalden J.R. et al., 2003).

Gx — назначают больным без признаков неблагоприятного прогноза и при длительности РА ≤4 мес.

Сульфасалазин — назначают при любой активности РА больным без наличия прогностически неблагоприятных признаков либо при умеренной активности РА с отсутствием признаков плохого прогноза.

Рекомендации ACR в отношении места комбинированного лечения 2–3 БПВП базируются на данных нескольких рандомизированных клинических исследований, в которых комбинация БПВП была более эффективна, чем монотерапия (исследования COBRA, BeST и др.) (Kalden J.R. et al., 2003; Goecor-Ruiterman Y.P. et al., 2005).

В клинической практике в качестве эффективных схем лечения предлагаются следующие **комбинации БПВП**.

Двойная комбинация БПВП — используется при высокой активности РА у больных с наличием признаков неблагоприятного прогноза. Комбинация метотрексата и гидроксихлорохина рекомендуется при большой длительности РА и низкой активности (уровень доказательности С). Комбинацию метотрексата и лефлуномида рекомендуют назначать при средней длительности (>6 мес) и наличии факторов неблагоприятного прогноза и проводить терапию так долго, как долго будет сохраняться высокая активность. Метотрексат в комбинации с сульфасалазином предлагается назначать при любой длительности РА, высокой активности, наличии признаков плохого прогноза (уровень доказательности А для длительности РА <6 мес и >24 мес; уровень доказательности С — для средней длительности РА). Комбинация сульфасалазина и *Gx* в соответствии с этими рекомендациями используется только в одной ситуации: средняя длительность РА (6–24 мес) с высокой активностью, но без наличия признаков плохого прогноза.

Тройная комбинация БПВП — метотрексат + гидроксихлорохин + сульфасалазин — назначается при наличии факторов неблагоприятного прогноза и при умеренной/высокой активности заболевания независимо от длительности болезни.

Другие БПВП являются препаратами второй и третьей линии и применяются при неэффективности или непереносимости этих четырех БПВП.

Рекомендации EULAR (2010) несколько отличаются от рекомендаций ACR (2008).

Как только больному устанавливают диагноз РА, ему сразу необходимо назначить лечение синтетическим БПВП.

Цель лечения: как можно более быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента; если эта цель не достигается, необходим подбор терапии путем частого и непосредственного мониторинга (каждые 1–3 мес).

Первый БПВП. Метотрексат должен быть частью первой стратегической схемы лечения у больных активным РА.

Альтернативные первые БПВП. В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости) следующие БПВП необходимо обсуждать в качестве (первой) стратегии лечения: сульфасалазин, лефлуномид и соли золота (инъекции).

Монотерапия или комбинация. Для больных, ранее не получавших БПВП, рекомендуется монотерапия, а не комбинированная терапия синтетическими БПВП.

Считается, что начало лечения РА, тем более на ранней стадии болезни, должно начинаться с монотерапии. А дальнейшая тактика врача зависит от результата терапии. При лечении любым БПВП возможно несколько вариантов результата: 1) снижение активности РА до низкой или достижение ремиссии; 2) снижение активности без достижения низкого ее уровня; 3) минимальное улучшение или его отсутствие. Первый и третий вариант не вызывают трудностей: терапия продолжается без изменений (1-й вариант) и препарат отменяется (3-й вариант). Наибольшие сложности представляет 2-й вариант — то есть развитие частичного эффекта на лечение БПВП. В этой ситуации возможна как замена БПВП, если степень достигнутого улучшения параметров активности не превышает 40–50% или присоединение к БПВП при $\geq 50\%$ улучшении другого лекарственного средства (БПВП или ГИБП).

Особый интерес в настоящее время вызывает вопрос о применении ≥ 2 БПВП при лечении РА. Предполагалось, что комбинация БПВП будет способствовать повышению эффективности, более быстрому началу терапевтического действия и снижению токсичности по сравнению с монотерапией базисным препаратом (Paulus H.E., 1993; Agrawal S. et al., 2007). Кроме того, назначение второго БПВП может помочь снизить развитие резистентности к ранее назначенному БПВП. Известно, что для многих БПВП длительность непрерывного приема для 50% больных составляет 1–2 года. Исключением является метотрексат и лефлуномид: более половины пациентов, начавших лечение МТ и большинство начавших лечение лефлуномидом продолжают принимать их в течение 5 лет. По данным литературы следует, что для снижения частоты развития побочных эффектов в комбинации БПВП необходимо применять препараты с минимальной токсичностью и хорошей

длительной переносимостью. С этой точки зрения Гх является препаратом, отвечающим требованиям комбинированного лечения РА. До сих пор нет однозначного мнения о последовательности назначения БПВП при комбинированном их применении. В настоящее время используются две стратегии комбинированного применения базисных средств: последовательный режим присоединения второго БПВП (стратегия «step up») и одновременное назначение БПВП с переходом на монотерапию при достижении эффекта (стратегия «step down»). В ряде контролируемых исследований показано, что стратегия лечения РА «step down» имеет преимущества перед использованием монотерапии БПВП на ранней стадии болезни (Goecor-Ruiterman Y.P. et al., 2005). Проблемой одновременного назначения препаратов является сложность оценки переносимости каждого из них при развитии неблагоприятных реакций.

Комбинация метотрексата и Гх представляется удачной по нескольким причинам:

1. Оба препарата обладают хорошей переносимостью, в том числе и в длительные сроки.
2. У препаратов различный механизм действия и различные сроки развития эффекта.
3. Препараты имеют различный спектр проявлений непереносимости.
4. Сочетанное применение метотрексата и Гх достоверно снижает частоту гепатотоксических эффектов метотрексата за счет гепатопротекторного действия Гх и его способности вызывать стабилизацию лизосомальных ферментов (Baker D.G. et al., 1984; Sperber K. et al., 1993).

Российскими коллегами проведено сравнительное открытое исследование эффективности и переносимости метотрексата (10–12,5 мг/нед) и его комбинации с Гх (400 мг/сут) в сопоставимых группах пациентов с достоверным РА. Показано, что данная комбинация наиболее эффективна при низкой и умеренной степени активности РА (хороший эффект терапии достигнут у 67% больных) и наименее эффективна при далекозашедших стадиях (IIIб–IV) деструктивного процесса в суставах ($p < 0,01$) (Сергиев Н.А., Еров Н.К., 2009). В целом эффективность монотерапии МТ и его комбинации с Гх в нашем исследовании была равнозначной в отношении параметров активности. В другом исследовании, сравнивавшем эффективность монотерапии МТ и его комбинации с Гх (Имаметдинова Г.Р., 1998), было показано, что комбинированная терапия приводила к более быстрому развитию хорошего эффекта, чем монотерапия метотрексатом через $75,0 \pm 25,1$ дней и через $105,0 \pm 21,1$ дней соответственно ($p < 0,05$), а также к достоверно более частому развитию хорошего эффекта ($p < 0,01$).

Наиболее интересным представляется оценка влияния комбинированной терапии на динамику эрозивного процесса в суставах.

Доказано, что комбинированная терапия оказывает большее сдерживающее влияние на прогрессирование деструкции в мелких суставах. Отмечено

также, что при хорошем эффекте лечения прирост эрозий в обеих группах был равным ($2,55 \pm 3,61$ — при лечении метотрексатом и $2,77 \pm 4,62$ — при использовании комбинации с Гх), а при удовлетворительном эффекте лечения увеличение количества эрозий было достоверно больше при монотерапии метотрексатом ($10 \pm 5,33$), чем при его комбинации с Гх ($4,53 \pm 5,46$) ($p < 0,01$).

В реальной клинической практике чаще используется стратегия постепенного присоединения второго базисного препарата при недостаточной эффективности первого средства.

Используется назначение Гх и при достижении клинко-лабораторной ремиссии на фоне применения монотерапии другим БПВП. Обычно достигнув клинко-лабораторной ремиссии при применении любого БПВП, мы продолжаем лечение еще в течение не менее 6 мес, чтобы убедиться в отсутствии и рентгенологического прогрессирования. И в этот период к первому БПВП (метотрексата или лефлуномид и др.) мы присоединяем применение Гх в дозе 400 мг/сут. При отсутствии обострения или появления новых эрозий мы постепенно отменяем первый препарат в течение 1–3 мес и продолжаем лечение Гх в течение 6–12 мес (то есть снижаем агрессивность терапии базисными средствами, имеющими худший профиль переносимости по сравнению с Гх). При отсутствии появления признаков активности РА и прогрессирования деструкции базисная терапия Гх прекращается. В случаях даже минимального обострения базисная терапия прерываться не должна.

Следует отметить, что у больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений, с гиперхолестеринемией применение Гх как второго БПВП с учетом его гиполипидемического действия может привести к положительному эффекту и в отношении риска развития (или усугубления) атеросклероза.

Таким образом, на современном этапе препарат Гх показан на ранних этапах артрита (в период дифференциально-диагностических мероприятий), при комбинированной терапии БПВП для поддержания клинко-лабораторной ремиссии, а также у больных с гиперлипидемией.

При РА очень важен принцип длительного непрерывного лечения БПВП. Поэтому врач должен быть хорошо ориентирован в спектре возможных побочных реакций того или иного БПВП для организации правильного мониторинга за переносимостью лечения: кратности осмотров, проведения лабораторных анализов или инструментальных обследований и т.д. Необоснованная отмена БПВП и следующий за этим перерыв в базисной терапии приводят к обострению воспаления, которое не всегда удается подавить при возобновлении применения препарата через несколько месяцев, что ухудшает течение болезни.

Но даже при грамотном подходе к лечению больных РА классическими БПВП (раннее начало терапии и постоянный контроль за степенью подавле-

ния активности, прогрессирования болезни, переносимостью лечения) тяжелый вариант болезни все же развивается. По нашим данным и данным литературы у 15–25% больных последовательно назначаемые БПВП не приводят к развитию выраженного эффекта (хороший эффект по критериям EULAR либо у >50% улучшение по критериям ACR) или приводят к развитию побочных реакций, требующих отмены базисного средства. Создание ГИБП позволило в значительной степени оптимизировать лечение больных РА.

С учетом высокой стоимости ГИБП большое значение имеет отбор пациентов, нуждающихся в таком лечении. В первую очередь — это больные, у которых, несмотря на применение БПВП, сохраняется высокий темп прогрессирования либо риск быстрого прогрессирования, то есть высокий уровень СРБ, сохранение припухлости в суставах и т.п.

Как показано в исследовании BeST (Landewe R.V.M. et al., 1994), при неэффективности двух последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее применение других БПВП не приводит к развитию эффекта. Поэтому во многих странах Европы одним из критериев отбора больных для назначения ГИБП является неэффективность двух БПВП.

Оценка риска рентгенологического прогрессирования и уровень активности — основные параметры, которые, по мнению экспертов, следует учитывать при назначении комбинированной терапии при РА.

Мониторинг комбинированной терапии должен быть тщательным, поскольку возможно повышение частоты побочных реакций.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Имамединова Г.Р.** (1998) «Оценка эффективности и переносимости метотрексата и его комбинаций с плаквенилом и циклоспорином А (сандиммун) у больных ревматоидным артритом». Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 24 стр.
- Насонов Е.Л.** (1996) Противовоспалительная терапия ревматических болезней Москва, 160–181.
- Насонов Е.Л. (ред.)** (2010) Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправ. и доп. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 111–112.
- Сергиец Н.А., Еров Н.К.** (2009) Комбинированная базисная терапия ревматоидного артрита метотрексатом и плаквенилом, Научно-практич. ревматология, 1: 30–35.
- Чичасова Н.В., Насонов Е.Л.** (2004) Стратегия базисной терапии ревматоидного артрита; Доктор Ру. 3: 6–10.
- Шехтер А.Б., Крель А.А., Чичасова Н.В.** (1985) Клинико-морфологические сопоставления при различных вариантах ревматоидного артрита (по данным пункционных биопсий синовиальной оболочки). Терапевтический архив, 8: 90–100.
- Agarwal S., Misra R., Aggarwal A.** (2007) Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. Clin. Rheumatol., 26: 201–204.
- Baker D.G., Baumgarten D.F., Dwyer J.P.** (1984) Chloroquine inhibits production of mononuclear cell factor by inhibits of lectin binding Arthr. Rheum., 1984, 27: 888–896.
- Combe B., Landewe R., Lukas H.D. et al.** (2007) EULAR recommendation for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) Ann. Rheum. Dis., 66: 34–45.

Emery P. (1995) Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Brit. J. Rheum.*, 34(2): 87–90.

Farr M., Bacon P.A. (1995) How and when should combination therapy be used? The role of an anchor drug. *Brit. J. Rheum.*, 34(2): 100–103.

Fox R.I. (1993) Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Sem. Arthr. Rheum.*, 23(9): 10: 82–91.

Geocor– Ruiterman Y.P., de Vries–Bouwstra J.K., Allaert C.F. et al. (2005) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomised, controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 52: 3381–3390.

Kalden J.R., Schattenkirchen M. et al. (2003) Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthr. Rheum.*, 48: 1513–1520.

Landewe R.B.M., Dijkmans B.A.C., van der Woude F.J. et al. (1994) Long-term cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 37(1): S–361.

Nielen M. M., van Schaadenburg D., Reesnik H.W. et al. (2004) Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors. *Arthr. Rheum.*, 50: 380–386.

Paulus H.E. (1993) Protocol Development for combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs. *Sem. Arthr. Rheum.*, 23(1): 19–25.

Picot S. (1991) Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J. Infect. Dis.*, 164: 830–831.

Pincus T., Marcum S.B., Callahan L.F. (1992) Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. *J. Rheum.*, 19: 1885–1894.

Saag K.G., Teng G.G., Pather N.M. et al. (2008) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 59: 762–784.

Sperber K., Quraishi H., Kalb T.H. et al. (1993) Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukine 1 alpha (IL-1 alpha) and interleukine 6 in human monocyte and T cell. *J. Rheum.*, 20: 803–808.

VcChesney E.W. (1983) Animal toxicity and pharmacokinetics of hydrochloroquine sulphate. *Am. J. Med.*, 75: 11–18.

БАЗИСНА ТЕРАПІЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ (РЕНЕСАНС ГІДРОКСИХЛОРОХІНУ В СХЕМАХ ЛІКУВАННЯ)

Г.О. Проценко

Резюме. В огляді обґрунтовано застосування гідроксихлорохіну в лікуванні ревматоїдного артриту. Визначено схеми базисної терапії даним препаратом.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лікування, гідроксихлорохін.

DISEASE MODIFYING THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS (THE RENAISSANCE OF HYDROXYCHLOROQUINE IN MANAGEMENT)

G.A. Protsenko

Summary. The administration of hydroxychloroquine in management of patients with rheumatoid arthritis is reviewed in the article. The schemes of disease-modifying treatment with the preparation are defined.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, hydroxychloroquine.

Адрес для переписки:

Проценко Галина Александровна
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
ННЦ «Институт кардиологии
им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Внедряем нанотехнологии в лечение сахарного диабета

По материалам www.wyss.harvard.edu

12 января исследователи из Института бионики Уисса Гарвардского университета (Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University) и Бостонского детского госпиталя (Children's Hospital Boston) сообщили о совместной разработке наночастиц, которые удалось запрограммировать таким образом, что они транспортируют прикрепленные препараты исключительно в поджелудочную железу. Такое лечение призвано помочь пациентам с сахарным диабетом I типа.

Изначально наночастицы разрабатывались для лечения онкологических заболеваний, поскольку они способны относительно легко проникать внутрь опухоли через ее неполноценные новообразованные сосуды. Использовать же такой принцип доставки для органов с нормальными сосудами ранее представлялось невозможным. Однако исследователям во главе с Дональдом Ингбером (Donald Ingber), основателем и директором Института бионики Уисса, удалось решить данную проблему

за счет присоединения к наночастице определенного пептида, который способен распознавать капиллярные сосуды островков Лангерганса — отделов поджелудочной железы, отвечающих за секрецию инсулина.

Ученые отметили, что использование вышеупомянутых наночастиц позволяет сохранить целостность лекарственного средства и в полном объеме доставить его в пункт назначения. При этом в исследовании *in vitro* отмечено 200-кратное повышение эффективности действия препарата.

«Последствия сахарного диабета накладывают отпечаток на качество жизни больных, а также влекут за собой большие затраты. Мы надеемся, что возможность программировать маршрут наночастиц позволит оказать эффективную помощь пациентам с данной патологией, — отметил Д. Ингбер. — Это может быть альтернативой системному приему лекарственных средств, поскольку за счет повышения концентрации препарата в поджелудочной железе его можно применять в более низких дозах, а значит — уменьшить количество побочных реакций от назначенной терапии.

В.В. Поворознюк
О.И. Нишкумай
В.А. Строило
Н.Г. Строило

ГУ «Луганский
 государственный
 медицинский университет»

D-ДЕФИЦИТ У МУЖЧИН С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ключевые слова:

остеопороз, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, витамин D.

В результате исследования выявлено, что с повышением стадии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей отмечается снижение плечелодыжечного индекса (ПЛИ), уровня кальция, витамина D, Stiffnes Index, SOS, T-индекса и повышение уровня паратиреоидного гормона, что свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния костной ткани и ее минерализации. Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамина D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с витамин-D дефицитом и остеопорозом у мужчин с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Учитывая снижение клиренса креатинина <65 мл/мин у участников с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей III–IV стадии, D-дефицит у данной категории может быть обусловлен наличием дефицита D-гормона, что требует коррекции с применением активных метаболитов витамина D.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая взаимосвязь атеросклероза, кальцификации сосудов и снижения плотности костной ткани становится все более очевидной [5–7]. Кальцификация аорты и коронарных артерий широко распространены у людей пожилого возраста и могут являться основой роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, при этом они ассоциируются с увеличением резорбции костной ткани, что приводит к повышению частоты вертебральных переломов [10]. Все более понятными становятся молекулярные механизмы, связывающие склонность артерий к кальцификации и остеопороз и являющиеся частью более широкого вопроса, связанного с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе и атеросклеротических бляшках [11, 13]. Существует гипотеза о возможном влиянии нарушения метаболизма витамина D на процессы кальцификации сосудов [14].

Существует три типа дефицита D-гормона: I тип обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D₃, II — нарушением конвертирования 25(OH)D в кальцитриол путем гидроксилирования 1α — гидроксилазой в почках; III тип связан с уменьшением количества рецепторов к D-гормону. Нарушение 1α-гидроксилирования приводит к D-гормон-дефициту, то есть снижению биологических эффектов D-гормона (кальцитриола). Основное звено патогенеза — дефицит почечного фермента 1α-гидроксилазы, обеспечивающего конвертацию кальцидола в кальцитриол. Данный дефицит возникает как результат нарушения перфузии почек в результате воздействия различных факторов. Снижение клиренса креатинина <65 мл/мин является одним из маркеров нарушенной почечной перфузии и будет свидетельствовать о развитии D-гормон-дефицита по II типу [14].

Накопленные данные позволяют предположить взаимосвязь атеросклероза и изменения минеральной плотности костной ткани [1–4, 12]. Однако работ, посвященных изучению влияния нарушения метаболизма витамина D у пациентов с атеросклерозом сосудов, не так много. В современной литературе имеются лишь единичные сообщения о взаимосвязи остеопороза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), не изучена роль нарушений метаболизма витамина D в патогенезе этих заболеваний. В то же время клиническая практика свидетельствует, что после реконструктивных пластических операций у больных с ОААНК нередко переломы костей нижних конечностей [8, 9].

Цель проведенного нами исследования — изучить витамин-D-статус у мужчин с ОААНК.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 мужчин с ОААНК, средний возраст составил 65,5±2 года. Все пациенты были распределены на группы, 1-я — 21 пациент с ОААНК I–II стадии, 2-я — 18 пациентов с ОААНК III–IV стадии. Стадию заболевания определяли согласно классификации Фонтейна — Покровского: I стадия — асимптоматическая, II стадия — боль при нагрузке в нижних конечностях (перемежающаяся хромота), III стадия — боль в состоянии покоя, IV стадия — трофические изменения (некрозы, трофические язвы стопы и голени, гангрена пальцев стоп). Стадия облитерирующего атеросклероза была установлена согласно классификации на основании клинической картины характера болевого синдрома, наличия трофических расстройств и определения плечелодыжечного индекса (ПЛИ).

Всем пациентам определяли уровень 25(ОН) витамина D, а также клиренс креатинина, кальция крови, паратиреоидного гормона (ПТГ). Исследование структурно-функционального состояния костной ткани проводили с помощью ультразвукового аппарата «Achilles+» фирмы «Lunar» (США). С помощью прибора изучали следующие параметры: скорость распространения ультразвука через кость *СРУ* (SOS — speed of sound, м/с); широкополосное ослабление ультразвука *ШОУ* (BUA — broadband ultrasound attenuation, дБ/МГц); индекс прочности кости (*ИП* — Stiffness index, %), который вычисляется на основании показателей SOS и BUA:

$$ИП = 0,5 \cdot (nШОУ + nСРУ),$$

где

$$nШОУ = \frac{ШОУ - 50}{0,75},$$

$$nСРУ = \frac{СРУ - 1380}{1,8} [9].$$

Нормальное состояние костной ткани определяли при значении Т-показателя (отклонение от референтного значения пиковой костной массы здорового человека) до $-1,0$ SD, остеопению — от $-1,0$ до $-2,5$ SD, остеопороз — при $T < -2,5$ SD.

Статистический анализ проведен при помощи программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания, а значения ПЛИ были достоверно ниже у пациентов 2-й группы ($p=0,002$) (таблица).

Таблица

Основные биохимические, денситометрические показатели у пациентов обследованных групп в зависимости от стадии заболевания

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=18)	p
Возраст, лет	66,0±2	65,0±2	0,49
Длительность заболевания, мес	24,0±2,4	30,0±1,8	0,41
ПЛИ (1,0–1,2)	0,8	0,44*	0,002
Са сыворотки крови (2,07–2,64), моль/л	2,26±0,01	2,04±0,02*	0,001
25(ОН) витамина D (23–94), нг/мл	20,0±1,4	9,7±1*	0,0001
Клиренс креатинина, мл/мин	75,3 ±2,4	58,6±1,1*	0,04
ПТГ (10–65), пг/мл	45,6±1,2	66,3±2,9*	0,0001
Stiffnes Index	89,0±2,1	74,0±3*	0,02
BUA, дБ/МГц	36,0±1,54	35,0±1,66	0,2
SOS, м/с	106,0±4,28	61,0±5,08*	0,005
Т-индекс, SD	-0,8±0,25	-2,0±0,29*	0,0001
Тестостерон (8–40), нмоль/л	14,0±1,25	15,0±1,29	0,2

*Достоверные различия показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$.

У пациентов 2-й группы также выявлено снижение уровня кальция крови ($p=0,01$) и повышение уровня ПТГ крови ($p=0,0001$) в сравнении с показателями 1-й группы, что указывало на развитие вторичного гиперпаратиреоза. Эти изменения, очевидно, обусловлены развитием D-гормон-дефицита у пациентов 2-й группы, что

сопровождалось и дефицитом витамина D, уровень которого в сыворотке крови был достоверно ниже ($p=0,0001$). Учитывая снижение клиренса креатинина у пациентов 2-й группы дефицит витамина D, очевидно, был обусловлен возникновением дефицита D-гормона вследствие гипоперфузии почек.

Нарушения минерализации сопровождались изменениями структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с более выраженной клинической стадией заболевания, так, во 2-й группе отмечалось достоверное снижение показателя Stiffnes Index ($p=0,02$), SOS ($p=0,005$), Т-индекса ($p=0,0001$), что свидетельствовало о снижении как плотности, так и эластичности костной ткани. Необходимо отметить, что данные изменения состояния костной ткани у обследуемых не были связаны с гипогонадизмом.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляции между Т-индексом и уровнем витамина D ($r=0,52$; $p=0,04$), Stiffnes Index и уровнем витамина D ($r=0,63$; $p=0,005$). Выявлялись положительные корреляционные связи между Т-индексом и ПЛИ ($r=0,6$; $p=0,014$); Stiffnes Index и ПЛИ ($r=0,5$; $p=0,014$). Отрицательные корреляции выявлено между уровнем общего холестерина и витамина D ($r=-0,54$; $p=0,009$).

Таким образом, в результате исследования выявлено, что с повышением стадии ОААНК у мужчин наряду с ухудшением структурно-функционального состояния костной ткани отмечается наличие дефицита D-гормона.

Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамином D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с остеопорозом и витамин-D- и D-гормон-дефицитом.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с ОААНК отмечается снижение Stiffnes Index, Т-индекса и SOS, причем более выраженное при III–IV стадии заболевания.

2. Снижение уровня кальция в сыворотке крови, уровня витамина D, повышение ПТГ у пациентов с ОААНК приводит к нарушению минерализации костной ткани, что может усиливать болевой синдром, ухудшать качество жизни пациентов и является дополнительным фактором риска развития переломов.

3. Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамина D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с остеопорозом и витамин-D-дефицитом.

4. Учитывая снижение клиренса креатинина < 65 мл/мин у участников 2-й группы D-дефицит у данной категории пациентов может быть обусловлен наличием дефицита D-гормона, что требует коррекции с применением активных метаболитов витамина D (альфакальцидол 1 мкг/сут).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В.** (2006) Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней. Лечащий врач, 2: 69–72.
2. **Горбась І.М., Смирнова І.П.** (2006) Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України. Укр. кардіол. журн., спец. випуск: 44–47.
3. **Корж Н.А., Повороzniuk В.В., Дедух Н.В., Зупанец І.А.** (ред.) (2002) Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Золотые страницы, Харьков, 648 с.
4. **Целуйко В.И. (ред.)** (2009) Справочник по кардиологии. Доктор-Медиа, Киев, с. 53.
5. **Adami S., Braga V.** (2004) Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif. Tissue Int.*, 74(2): 136–142.
6. **Bagger Y.Z., Rasmussen H.B.** (2007) Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporosis Int.*, 18: 505–512.
7. **Bagger Y.Z., Tanko L.B.** (2006) Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J. Intern. Med.*, 259(6): 598–605.
8. **Moulinier L., Leger P., Lefebvre D. et al.** (2003) Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21: 103–106.
9. **John R., Candace M.** (2007) Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio family. *Calcif. Tissue Int.*, 81: 430–441.
10. **Hamerman D.** (2005) Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*, 98: 467–484.
11. **Hofbauer L.C., Brueck C.C.** (2007) Vascular calcification and osteoporosis- from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporosis Int.*, 18: 251–259.
12. **Isidori A.M., Giannetta E.** (2005) Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.*, 28(10): 73–79.
13. **McDermott M.M., Kerwin D.R., Liu K. et al.** (2001) Prevalence and significance of unrecognised lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J. Gen. Int. Med.*, 34: 234.
14. **Fahrleitner A., Dobnig H., Oberosterer A. et al.** (2002) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J. Gen. Int. Med.*, 17: 663–669.

D-ДЕФІЦИТ У ЧОЛОВІКІВ
З ОБЛІТЕРУЮЧИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

**В.В. Повороzniuk, О.І. Нішкумай,
В.А. Строїло, Н.Г. Строїло**

Резюме. У результаті дослідження виявлено, що з підвищенням стадії облітерую-

чого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок відзначається зниження плечолопатково-го індексу (ПЛІ), рівня кальцію, вітаміну D, Stiffnes Index, SOS, T-індексу та підвищення рівня паратиреоїдного гормону, що свідчить про порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та її мінералізації. Виявлені кореляційні зв'язки між ПЛІ, рівнем загального холестерину, вітаміну D та даними денситометрії свідчать про наявність зв'язку між атеросклерозом та вітамін-D дефіцитом й остеопорозом у чоловіків з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок. Враховуючи зниження кліренсу креатініну <65 мл/хв у учасників із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок III–IV стадії, D-дефіцит у цієї категорії пацієнтів може бути зумовлений наявністю дефіциту D-гормону, що потребує корекції із застосуванням активних метаболітів вітаміну D.

Ключові слова: остеопороз, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, вітамін D.

VITAMIN D DEFICIENT IN MALE
WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

**V.V. Povorozniuk, O.I. Nishkumay,
V.A. Stroilo, N.G. Stroilo**

Summary. As a result of the research it was stated that with the increase of peripheral arterial disease (PAD) stage the decrease of Stiffness Index, SOS, T-index, ABI, vitamin D and total serum calcium levels appears. All these factors including the increase of PTH are thought to cause impaired bone turnover and low bone mineral density. Correlations that were found between total cholesterol, stiffness index, ABI, IMT and vitamin D prove the association between osteoporosis and PAD in older men.

Key words: osteoporosis, peripheral arterial disease, vitamin D.

Публикация предоставлена
ООО «ТЕВА УКРАИНА»



РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Как наладить метаболизм с помощью одной
молекулы?

По материалам www.cell.com

В ходе 2 независимых исследований, результаты которых были опубликованы в журнале «Cell», доказано, что снижение уровня или ингибирование белка NCoR (корепрессор ядерного рецептора — nuclear receptor co-repressor) значительно ускоряет процесс наращивания мышечной массы и предупреждает развитие сахарного диабета II типа.

В эксперименте на животных было показано, что в клетках мышечной ткани, не экспрессировавших NCoR, при физической нагрузке активнее использовались жиры и отмечалась большая толерантность к таковой. Так, отсутствие NCoR способствовало повышению выносливости и увеличению силы. При этом клетки жировой ткани, не экспрессирующие NCoR, ха-

рактеризовались ростом чувствительности к инсулину по мере увеличения их объемов. Кроме того, отмечалось повышение толерантности к глюкозе и снижение резистентности к инсулину, а также уменьшение выраженности симптомов воспаления.

Ученые пришли к выводу, что NCoR активирует определенные сигнальные пути, которые регулируют различные процессы общего метаболизма.

Следует отметить, что отсутствие NCoR на ранних стадиях развития организма приводит к смерти. Однако во взрослом возрасте снижение экспрессии NCoR или ингибирование этой молекулы, согласно мнению Джерольда Олефски (Jerrold Olefsky), одного из авторов работы, может улучшить показатели метаболизма и предупредить развитие некоторых заболеваний. Таким образом, перспективным является создание препаратов, способных ингибировать NCoR.