

но-кишечный тракт. Кроме того, опубликованы данные о применении экстракта имбиря у беременных (с целью купирования тошноты в первом триместре), что еще раз свидетельствует о его безопасности.

О результатах проведенного на кафедре терапии МГМСУ исследования сообщил профессор В. Дроздов. Он отметил высокую эффективность препарата Зинаксин у пациентов с остеоартрозом и гастропатией. Все больные переносили препарат хорошо. Входящий в состав Зинаксина экстракт имбиря положительно влияет на выработку «полезных» простагландинов, защищающих слизистую оболочку, что сравнимо с действием ингибиторов протонной помпы. Выступавший дал свои рекомендации по использованию препарата Зинаксин для лечения хронической боли у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов и при отягощенном анамнезе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Участвовавший в дискуссии руководитель лаборатории клинических исследований и международных отношений НИИ ревматологии РАМН профессор Л. Денисов представил опыт применения Зинаксина у пациентов с остеоартрозом по итогам сравнительного, контролируемого исследования с диклофенаком, который признан золотым стандартом в лечении таких больных. Курс лечения Зинаксином составил более 3 мес (в некоторых случаях — до 6 мес). Был отмечен сопоставимый эффект Зинаксина и диклофенака, а иногда эффект Зинаксина даже преобладал. Его эффективность также была подтверждена данными УЗИ; побочные проявления оказались незначительными и не требовали отмены препарата.

Модератор «круглого стола» Е. Ших отметила, что сочетание в препарате Зинаксин высокой эффективности и безопасности открывает широкие перспективы для его использования и в других областях медицины, например в неврологии, спортивной медицине, хирургии, травматологии. Профессор О. Воробьева (I МГМУ им. И.М. Сеченова) подчеркнула важность безопасного профиля лекарственных средств при длительной терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине и для увеличения периода ремиссии и порекомендовала использовать Зинаксин у таких больных.

Большой интерес вызвало у участников «круглого стола» выступление профессора Е. Ачкасова (I МГМУ им. И.М. Сеченова), председателя комиссии по охране здоровья Общественной палаты РФ, который отметил важность появления подобных натуральных средств на фармацевтическом рынке России с широкой перспективой их использования как у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов, так и у профессиональных спортсменов для быстрого возвращения их в спорт после полученных травм.

Подводя итоги работы «круглого стола», профессор Е. Ших еще раз подчеркнула, что появление эффективных и безопасных средств, позволяющих использовать их в виде длительных курсов, значительно облегчает задачу врача.

## СОСТОЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ФНО $\alpha$ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Т. Данилова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Пачкунова**,  
Ярославская государственная медицинская академия  
**E-mail:** pachkunova@mail.ru

*Использование в лечении больных ревматоидным артритом низких доз преднизолона в сочетании с диклофенаком характеризуется более выраженной противовоспалительной активностью, чем монотерапия диклофенаком; статистически значимое клиническое улучшение сопровождается достоверным снижением уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивного белка, СОЭ, а также повышением содержания гемоглобина и относительного содержания CD19+ крови.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, преднизолон, диклофенак, лимфоцитарные рецепторы CD+, фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, основным клиническим проявлением которого является хронический симметричный деструктивный полиартрит [5]. РА занимает одно из ведущих мест среди ревматических болезней, а по тяжести клинической картины и последствиям превосходит другие виды артрита. За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза РА, а также разработке современных средств диагностики и лечения данного заболевания. Однако, несмотря на большие успехи в области фармакотерапии воспалительных заболеваний, глюкокортикостероиды (ГКС) остаются самыми мощными из противовоспалительных лекарственных средств, применяемых при данном заболевании. В некоторых случаях ГКС замедляют прогрессирование деструкции суставов при РА [2, 9–11].

Молекулярный механизм действия ГКС реализуется путем регуляции экспрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также в негеномных эффектах. ГКС индуцируют синтез липокортина и тормозят синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, подавляют транскрипцию генов металлопротеиназы, стабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны [3]. Они подавляют синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-1, 2, 6, интерферона- $\gamma$ , а также ингибируют функцию нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, уменьшают миграцию клеток в зону воспаления, при этом уменьшается число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов (в большей степени за счет Т-хелперов) и В-лимфоцитов, нарушается их кооперация, снижается антителообразование [7, 8].

По данным литературы, терапия ГКС уменьшает содержание ФНО $\alpha$  и ИЛ1 в сыворотке крови больных РА

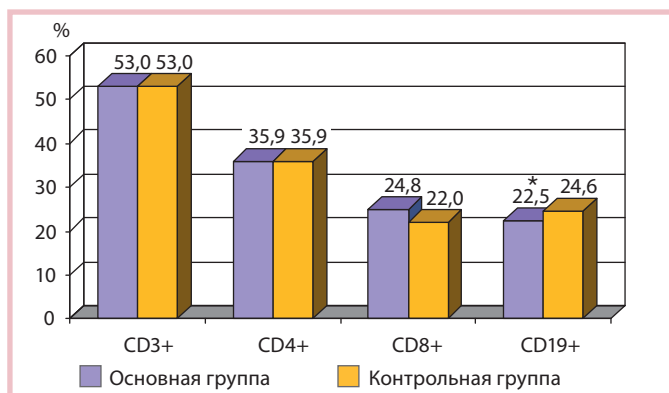


Рис. 1. Изменение относительного содержания молекулярных рецепторов крови у больных РА; \*p<0,05

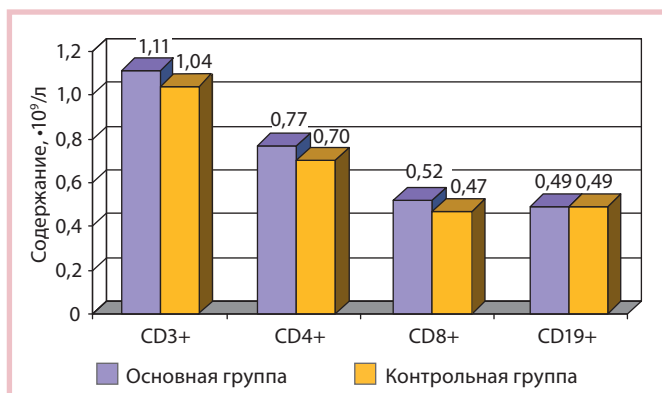


Рис. 2. Изменение абсолютного содержания молекулярных рецепторов крови у больных РА

[4], позволяя, таким образом, быстро снизить активность РА, а значит, характеризуется выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. В настоящее время для лечения РА рекомендовано применять низкие дозы ГКС (при отсутствии особых показаний) не более 10 мг/сут в расчете на преднизолон) в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами [4, 9, 13].

Нами оценена эффективность комбинированной терапии преднизолоном и диклофенаком (в сравнении с монотерапией диклофенаком) в воздействии на клинико-лабораторные показатели – состояние молекулярных рецепторов иммунной системы: CD3+, CD4+/CD8+, CD19+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – CD4+ CD8+ и ФНОα крови у больных РА.

Обследованы 80 женщин, больных РА (в соответствии с критериями АРА 1987 г.). Средний возраст пациенток составил 52,0±1,4 года, длительность заболевания – в среднем 7,2±0,7 года.

I степень активности воспалительного процесса выявлена у 6,3% больных, II – у 45,0% и III – у 48,8% пациенток. У 80% больных была серопозитивная форма РА, у 20% – серонегативная. Рентгенологические изменения I–II сте-

пени отмечены у 52,5% больных, III–IV степени – у 47,5%. Внесуставные проявления были обнаружены у 48,8% больных в виде амиотрофии (67,5), ревматоидных узелков (26,3%), лихорадки (22,5%), лимфоаденопатии (21,3%), гепатомегалии (11,25%), сетчатого ливедо (10%), спленомегалии (6,3%), дигитального артериита (6,3%). Преобладали больные со II функциональным классом (ФК) заболевания – 40% и III ФК – 55%. Группу сравнения составили 25 здоровых обследованных того же пола и возраста.

Для оценки суставного синдрома и функциональной способности больного, а также эффективности проводимой терапии в динамике использовались следующие показатели: данные анамнеза; выраженность болевого синдрома с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); продолжительность утренней скованности, мин; число болезненных и припухших суставов (исходя из 68 и 44 суставов соответственно); суставной индекс Ричи (оценка 53 суставов). Всем больным проводили общеклиническое исследование, определяли уровень С-реактивного белка – СРБ (полуколичественный латекс-тест); ревматоидного фактора (твердофазный иммуноферментный анализ), осуществляли рентгенологическое исследование пораженных суставов.

Состояние молекулярных рецепторов лимфоцитарной системы (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), ИРИ определяли, используя иммуноцитохимический субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови идентифицировали как в процентном их соотношении, так и в пересчете на абсолютные показатели. ФНОα сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [1]. Эффективность терапии оценивали с применением критериев Европейской противоревматической лиги, используя динамику индекса DAS-4 в процессе лечения [12]. Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для определения статистической значимости различий

Динамика клинических показателей в процессе лечения (M±m)

Таблица 1

Показатель	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Утренняя скованность, мин	162,0±34,13	104,5±34,13**	172,0±57,44	47,42±35,9***
Боль (ВАШ, мм)	66,15±3,64	50,7±5,74**	67,91±16,54	33,61±14,23***
Тяжесть заболевания по оценке врача (ВАШ, мм)	63,0±3,9	49,75±4,82**	63,57±2,52	37,43±2,43***
Тяжесть заболевания по оценке больного (ВАШ, мм)	67,25±4,63	48,65±5,48**	68,71±2,74	35,71±2,49***
Суставной индекс, баллы	23,45±2,74	17,2±3,28**	24,11±1,85	10,94±1,21***
Суставной счет	20,8±3,23	13,9±3,22**	23,37±2,16	9,26±1,04***
Число припухших суставов	9,8±2,1	7,35±2,38	15,06±1,96	2,46±0,55***
Гемоглобин, г/л	126,1±3,83	123,16±3,76	121,46±3,05	126,0±2,64**
СОЭ, мм/ч	26,3±3,6	27,12±3,7	26,34±2,27	20,57±1,68**
СРБ, мг/л	41,1±10,33	48,69±11,56	117,88±23,81	51,41±13,37*

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 по сравнению с показателем до лечения.

использовали t-критерий Стьюдента; различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

В группе больных РА определено достоверное (по сравнению с контролем) снижение относительного содержания CD19+ (соответственно  $22,5 \pm 0,5$  и  $24,6 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) без изменения их абсолютной численности (соответственно  $0,49 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,49 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p > 0,05$ ), что, вероятно, связано с миграцией В-лимфоцитов из периферической крови в очаг воспаления. В группе больных РА отмечена тенденция к увеличению (по сравнению с показателем у здоровых) процентного содержания CD8+ (соответственно  $24,82 \pm 0,42$  и  $22,04 \pm 0,95\%$ ;  $p > 0,05$ ) и снижению ИРИ (соответственно  $1,46 \pm 0,03$  и  $1,54 \pm 0,07$ ;  $p > 0,05$ ). Вероятно, у больных РА нарушена функция цитотоксических лимфоцитов, не способных контролировать аутоиммунное воспаление. В то же время изменений относительного содержания CD3+, CD4+, а также лимфоцитов крови не установлено ( $p > 0,05$ ; рис. 1).

У больных РА определена тенденция к росту (по сравнению с группой здоровых) абсолютного содержания молекулярных рецепторов лимфоцитов крови CD3+, CD4+,

Таблица 2

**Изменение содержания молекулярных рецепторов лимфоцитарной системы крови и цитокинов в процессе лечения (M $\pm$ m)**

Показатель	Здоровые (1)	Подгруппа А		Подгруппа Б	
		до лечения (2)	после лечения (3)	до лечения (4)	после лечения (5)
CD3+, %	53,0 $\pm$ 0,99	52,95 $\pm$ 1,18	51,0 $\pm$ 0,94 $p_{1-3} < 0,05$	52,7 $\pm$ 0,9	51,83 $\pm$ 0,82
CD4+, %	35,89 $\pm$ 1,23	36,0 $\pm$ 1,07	35,27 $\pm$ 0,89	36,17 $\pm$ 0,72	34,87 $\pm$ 1,03
CD8+, %	23,74 $\pm$ 0,95	25,1 $\pm$ 0,99	25,07 $\pm$ 0,52	25,07 $\pm$ 0,72	25,09 $\pm$ 0,76
CD19+, %	24,63 $\pm$ 1,0	23,45 $\pm$ 0,82	22,6 $\pm$ 1,62	21,2 $\pm$ 0,9	23,09 $\pm$ 0,89 $p_{4-5} < 0,05$
ИРИ	1,54 $\pm$ 0,07	1,47 $\pm$ 0,07	1,41 $\pm$ 0,04	1,47 $\pm$ 0,05	1,41 $\pm$ 0,05 $p_{1-5} < 0,05$
CD3+, 10 <sup>9</sup> /л	1,04 $\pm$ 0,09	1,01 $\pm$ 0,09	1,09 $\pm$ 0,16	1,16 $\pm$ 0,12	1,05 $\pm$ 0,09
CD4+, 10 <sup>9</sup> /л	0,7 $\pm$ 0,06	0,68 $\pm$ 0,06	0,75 $\pm$ 0,12	0,82 $\pm$ 0,08	0,7 $\pm$ 0,06
CD8+, 10 <sup>9</sup> /л	0,47 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,05	0,52 $\pm$ 0,08	0,56 $\pm$ 0,06	0,51 $\pm$ 0,05
CD19+, 10 <sup>9</sup> /л	0,49 $\pm$ 0,04	0,45 $\pm$ 0,04	0,48 $\pm$ 0,08	0,48 $\pm$ 0,05	0,47 $\pm$ 0,04
ФНО $\alpha$ , пг/мл	1,52 $\pm$ 0,08	4,71 $\pm$ 0,57	4,11 $\pm$ 0,57 $p_{1-3} < 0,01$	4,83 $\pm$ 0,47	3,31 $\pm$ 0,44 $p_{1-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,01$

**Примечание.** Во всех остальных случаях  $p > 0,05$  при сравнении в подгруппах до и после лечения и с показателем у здоровых.

CD8+ ( $p > 0,05$ ; рис. 2), что связано с активацией лимфоцитарной системы при хроническом иммуновоспалительном процессе.

В сыворотке крови пациентов с РА по сравнению с группой контроля определено достоверное увеличение уровня ФНО $\alpha$  в 3 раза (соответственно  $4,51 \pm 0,26$  и  $1,52 \pm 0,08$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Больные РА ( $n=65$ ) были разделены на 2 группы в зависимости от проводившейся терапии: в подгруппе А ( $n=30$ ) пациенты получали диклофенак в дозе 150 мг/сут; в подгруппе Б ( $n=35$ ) – преднизолон в дозе 10 мг/сут в сочетании с диклофенаком (150 мг/сут). Подгруппы были репрезентативны по полу и возрасту больных. Клинико-лабораторное исследование производили в динамике: при поступлении и через 4 нед лечения.

В результате лечения в обеих подгруппах достоверно уменьшились утренняя скованность, показатели ВАШ, тяжести течения заболевания по оценке врача и пациента, величины суставного индекса и суставного счета (табл. 1).



## Журнал «ВРАЧ» НАПОМИНАЕТ!

Заканчивается подписной период на 1-е полугодие 2011 года!

При оформлении редакционной подписки до 15 января 2011 года

каждый читатель получает в подарок книгу

**«ЭКГ ПОНЯТНЫМ ЯЗЫКОМ»**

(А. Лутра, перевод с английского, 2010 г.).

Подробнее на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

(раздел акции и конкурсов)

**Журнал «ВРАЧ» – ЕЖЕМЕСЯЧНОЕ ИЗДАНИЕ, ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЖИВУЮ СВЯЗЬ МЕЖДУ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКОЙ, ПРАКТИКОЙ И ОБРАЗОВАНИЕМ.**

«РУССКИЙ ВРАЧ»



Это свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса и улучшении функционального статуса пациентов. Однако можно отметить преимущество комбинированной терапии. Так, в подгруппе Б продолжительность утренней скованности снизилась в 3 раза, а в подгруппе А — на 24,5%, величина суставного индекса и суставного счета уменьшилась в подгруппе Б более чем в 2 раза, а в подгруппе А: величина суставного индекса — на 26,7%, суставного счета — на 33,2%; число припухших суставов уменьшилось соответственно в 6 раз и на 25% (см. табл. 1).

Число припухших суставов достоверно сократилось лишь в подгруппе Б, что сопровождалось достоверной динамикой лабораторных показателей: снижением СОЭ и уровня СРБ, а также ростом содержания гемоглобина (см. табл. 1).

В подгруппе Б в результате проведенной терапии выявлено достоверное увеличение процентного содержания CD19+, не достигшее нормы ( $p < 0,05$ ; табл. 2), что, вероятно, связано с уменьшением миграции В-лимфоцитов из периферической крови в ткани пораженных суставов. В 1-й подгруппе не определено достоверного изменения относительного содержания CD19+ ( $p > 0,05$ ; см. табл. 2). И в 1-й, и во 2-й группах после лечения не обнаружено достоверного изменения относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD8+ крови, а также абсолютного содержания CD19+ крови ( $p > 0,05$ ; см. табл. 2).

У пациентов, получавших комбинированную терапию, можно констатировать (на уровне тенденции) снижение абсолютного и относительного содержания CD4+ и снижение ИРИ, что, вероятно, связано с иммуносупрессивным действием ГКС ( $p > 0,05$ ; см. табл. 2).

В подгруппе А определена тенденция к снижению ФНОα (соответственно  $4,71 \pm 0,57$  и  $4,11 \pm 0,57$  пг/мл до и после лечения;  $p > 0,05$ ), а в подгруппе Б — достоверное снижение ФНОα, не восстанавливающееся до нормальных значений (соответственно  $4,83 \pm 0,47$  и  $3,31 \pm 0,44$  пг/мл до и после лечения;  $p < 0,01$ ).

При оценке эффективности фармакотерапии по критериям DAS выявлено преимущество комбинированной терапии (удовлетворительный эффект — 36,7 и 34,3%; хороший — 13,3 и 57,1% соответственно в подгруппах А и Б) при существенном различии в частоте отсутствия эффекта: в подгруппе А — в 50,0% случаев, в подгруппе Б — в 8,6%, при этом связь между комбинированной терапией и клиническим эффектом в целом в соответствии с критерием  $\chi^2$  является достоверной ( $\chi^2 = 8,99$ ;  $p = 0,0027$ ).

Можно заключить, что при использовании в лечении небольших доз преднизолона в сочетании с диклофенаком статистически значимое клиническое улучшение сопровождается достоверным снижением ФНОα, СОЭ, СРБ, увеличением уровня гемоглобина и процентного содержания CD19+. Не выявлено достоверного влияния комбинированной терапии преднизолоном и диклофенаком на уровень молекулярных рецепторов лимфоцитов, при этом обнаружена тенденция к снижению относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов-хелперов.

У больных РА, получавших терапию диклофенаком, отмечено достоверное клиническое улучшение без статистически значимой динамики лимфоцитарных рецеп-

торов, уровня ФНОα, СОЭ, СРБ. При этом лечение оказалось эффективным у 91,4% больных, получавших терапию преднизолоном и диклофенаком и лишь — у 50,0% принимавших только диклофенак.

Таким образом, комбинированная терапия преднизолоном и диклофенаком характеризуется более выраженной противовоспалительной активностью, чем монотерапия диклофенаком. Применение небольших доз преднизолона в сочетании с диклофенаком при РА является эффективным методом лечения, при этом положительная клинико-лабораторная динамика сопровождается достоверным снижением уровня ФНОα крови, что может быть использовано для оценки эффективности фармакотерапии в ревматологической практике.

## Литература

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. — 2003; 3 (2): 20–35.
2. Марченко Ж.С., Лукина Г.В., Смирнов А.В. Оценка эффективности метотрексата и низких доз глюкокортикоидов при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. — 2005; 3: 81.
3. Насонов Е.Л. Механизмы действия противоревматических препаратов // Терапевтический архив. — 1996; 68 (5): 8–13.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. — М.: Анко, 2001. — 328 с.
6. Тотолян А.А., Балуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ // Медицинская иммунология. — 1999; 5 (1): 21–43.
7. Шостак Н.А. Возможности использования комплексного препарата амбене при ревматических заболеваниях // Фарматека. — 2005; 7: 55–59.
8. D'Acquisto F., Paschalidis N., Raza K. Glucocorticoid treatment inhibits annexin-1 expression in rheumatoid arthritis CD4+ T cells // Rheumatology (Oxford). — 2008; 47 (5): 636.
9. Gaffo A., Saag K., Curtis J. Treatment of rheumatoid arthritis // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2006; 63 (24): 2451–2465.
10. Ravindran V., Rachapalli S., Choy E. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Rheumatology (Oxford). — 2009; 48 (7): 807–811.
11. Singh R., Hahn B., La Cava A. Tuning immune suppression in systemic autoimmunity with self-derived peptides // Inflamm Allergy Drug Targets. — 2008; 7 (4): 253–259.
12. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // Rheumatology. — 2003; 42: 144–257.
13. Suzuki Y., Wakabayashi T., Saito E. et al. Benefits and risks of glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Clin Calcium. — 2009; 19 (3): 404–415.

## THE STATE OF MOLECULAR RECEPTORS AND TNF-α IN PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Professor T. Danilova, MD; M. Pachkunova  
Yaroslavl State Medical Academy

*The use of low-dose prednisolone in combination with diclofenac to treat patients with rheumatoid arthritis shows a more pronounced anti-inflammatory activity than diclofenac monotherapy; a statistically significant improvement is attended by a significant reduction in the levels of tumor necrosis factor-α, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate and by an increase in the blood concentrations of hemoglobin and the relative maintenance of lymphocytic receptor CD19+ bloods.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, prednisolone, diclofenac, CD+ lymphocyte receptors, tumor necrosis factor-α.