

# КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ И ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Чернова В.А., Сергейчик О.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
3-я кафедра внутренних болезней, г. Минск

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, избыточная масса тела, комбинированная терапия, метотрексат, глюкокортикостероиды.

**Резюме:** в ходе динамического наблюдения проведена оценка эффективности комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов у пациентов с ранним ревматоидным артритом и избыточной массой тела. Установлена высокая эффективность данного вида терапии с высокой частотой достижения ремиссии через 6 месяцев лечения более чем у половины пациентов.

**Resume:** during the followup study we have assessed the efficacy of combination therapy with methotrexate in combination with low doses of corticosteroids in patients with early rheumatoid arthritis and overweight. High efficiency of this type of therapy and a high frequency of remission were established after 6 months of treatment in more than half of the patients.

**Актуальность.** Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным синовитом и частым системным поражением внутренних органов. Данное заболевание поражает 0,5–2 % взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте 35–55 лет и представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание челове-

ка [1,2,3]. РА характеризуется воспалением и прогрессирующей деструкцией суставов со значительным нарушением их функции, что способствует ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. В последние годы активно обсуждается влияния ожирения на активность и течение РА. Было показано, что ожирение у данной категории пациентов ассоциируется с большей частотой коморбидных состояний, большей интенсивностью болевого синдрома, низким качеством жизни и большими затратами на лечение [4]. Согласно исследованию пациенты с РА и высоким индексом массы тела имели худшие исходы в отношении активности заболевания и функционального статуса [5].

На сегодняшний день начальный период болезни рассматривается как своеобразное «окно возможностей», когда раннее и агрессивное лечение РА [6] не только приводит к выраженному клиническому эффекту [7] и торможению деструкции суставов, но и сопровождается достоверно большей частотой достижения ремиссии [8].

Согласно рекомендациям EULAR [9] метотрексат (MTX) рассматривается как один из наиболее эффективных препаратов среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) и другими синтетическими и биологическими. MTX при этом играет роль «якорного» препарата во всех успешных комбинациях. MTX в качестве монотерапии или в сочетании с ГКС эффективен у БПВП-нативных пациентов и приводит к выраженному клиническому эффекту и 70% улучшению у 25-50% больных с ранним РА в течение первых 6-12 месяцев терапии. В качестве стартовой терапии рекомендовано так же использовать низкие дозы ГКС (до 7,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон). Было показано, что назначение ГКС в низких дозах в дополнение к БПВП, в частности к MTX, приводило к значительной редукции активности заболевания, увеличения функциональной способности пациентов, а так же замедлению рентгенологического прогрессирования [10].

**Цель:** оценить в сравнительном аспекте клиническую эффективность комбинированного лечения MT в сочетании с низкими дозами ГКС у больных с ранним РА с избыточной массой тела при динамическом наблюдении.

**Задачи:** установить эффективность данного вида терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 87 пациентов с диагнозом РА согласно критериям ACR/EULAR 2010, ранее не получавших препаратов базисной терапии и ГКС. Среди обследованных лиц 72 (83%) женщины и 15 (17%) мужчин, средний возраст обследованных больных составил 46(14) лет, длительность заболевания 19 (9;25) недель. В исследование не включались больные с анамнезом язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки; рентгенологической стадией IV; кормящие и беременные женщины. С учётом индекса массы тела (ИМТ) пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности заболевания. Основную группу составили 53 пациента с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>), группу сравнения – 34 пациента с нормальной массой тела (ИМТ ≤ 24,9 кг/м<sup>2</sup>). Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. В ходе наблюдения пациентам был назначен MTX внутрь в дозе 12,5-15 мг 1 раз в неделю в сочетании с ме-

тилпреднизолоном в дозе 4-8 мг в сутки. Клиническая оценка включала в себя определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных, индекс Ричи (ИР), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0-10 см), оценку функционального состояния суставов с помощью Стенфордского опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire). Лабораторное обследование включало определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и концентрации С-реактивного белка (СРВ, мг/дл). Активность заболевания оценивалась с использованием индекса активности болезни DAS 28 (DiseaseActivityScore – счет активности заболевания).

Индекс DAS28 рассчитывался по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 * (\text{ЧБС28}) + 0,28 * (\text{ЧПС28}) + 0,70 * \text{Ln}(\text{СОЭ}) + 0,14 * \text{ОСЗП}$$

**Таблица 1** - Характеристика исследуемых групп

	Основная группа (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ), n=53	Группа сравнения (ИМТ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> ), n=34
Женщины, %	78	81
Возраст, лет <i>M(m)</i>	49,4(14,1)	45,3(16,3)
Длительность болезни, нед <i>Me(25%;75%)</i>	20 (8;24)	18 (10;24)
РФ +, n (%)	71 (68,9)	66 (69,8)
АЦЦП+, n (%)	75 (72,8)	71 (67,4)
DAS 28, <i>Me(25%;75%)</i>	6,0 (5,0;6,5)	5,8 (4,7;6,5)
CRP мг/л, <i>M(m)</i>	21,5(23)	18,8(26)
Общее здоровье по ВАШ, мм, <i>Me(25%;75%)</i>	65 (46;78)	64 (49;67)
Боль по ВАШ, мм <i>Me(25%;75%)</i>	59 (49;77)	58 (34;78)
HAQ	1,375 (0,8;1,9)	1,390 (0,7;1,8)

Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR критериев (70%, 50%, 20%). Ремиссию заболевания устанавливали при значении индекса DAS28 менее 2,6. Оценка клинической эффективности и лабораторное обследование проводили раз в три месяца. Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

**Результаты и их обсуждение.** На момент включения в исследования в группе исследования и группе сравнения не было выявлено достоверных различий клинических показателей - длительности утренней скованности (143 (131) и 139 (115)), ЧПС (10,1 (4,4) и 9,7 (3,6)), ЧБС (20(8,5) и 18,5(7,8)), ИР (14 (4,6) и 12,5 (4,6)) соответственно.

Согласно критериям ACR улучшение на 70% и 50% достигнуто у более, чем у половины пациентов в исследуемых группах, и данные показатели достоверно не отличались друг от друга (таб. 2). Значимые различия между исследуемыми группами выявлены лишь в отношении лиц достигших 20% через 3 месяца лечения. Так в группе лиц с избыточной массой тела комбинированная терапия МТХ с низкими дозами ГКС приводила к 20% улучшению у 82% пациентов, тогда как в группе сравнения в 59% случаев ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2** - Оценка эффективности терапии у больных ранним РА с избыточной массой тела согласно критериям ACR через 3 месяца терапии

	ACR20%	ACR50%	ACR70%
Основная группа (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> )	44 (82%)*	36 (67%)	32 (61%)
Группа сравнения (ИМТ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> )	20 (59%)	24 (70%)	20 (59%)

Примечание: \* - достоверность различия показателей при  $p < 0,05$  при сравнении с группой сравнения.

Через 6 месяцев терапии отмечалось сохранение положительной динамики в состоянии пациентов на уровне ACR 20%, 50% и 70%, при этом наилучшие результаты достигнуты в исследуемой группе (таб. 3). При этом отсутствие эффекта проводимой терапии наблюдалась лишь у 5 пациентов исследуемой группы (9%), тогда как в группе сравнения в 29%.

**Таблица 3** - Оценка эффективности терапии у больных ранним РА с избыточной массой тела согласно критериям ACR через 6 месяцев терапии

	ACR20%	ACR50%	ACR70%
Основная группа (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> )	48 (91%)*	42 (79%)*	42 (79%)*
Группа сравнения (ИМТ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> )	24 (71%)	23 (68%)	18 (54%)

Примечание: \* - достоверность различия показателей при  $p < 0,05$  при сравнении с группой сравнения.

Как видно из таблицы 4 через три месяца терапии ремиссия, которая регистрировалась при снижении индекса DAS28 менее 2,6, была достигнута у половины пациентов как в группе сравнения, так и в группе исследования, что свидетельствует о хорошем эффекте данного вида лечения. Через 6 месяцев лечения наилучшие результаты были достигнуты у пациентов в группе пациентов с избыточной массой тела. Так ремиссия регистрировалась у 37 пациентов, что составило 69%, тогда как в группе пациентов с нормальной массой тела лишь в 39% случаев.

**Таблица 4** - Частота достижения ремиссии на фоне проводимой комбинированной терапии MTX и низких доз ГКС

	3 месяца, n (%)	6 месяцев, n (%)
Основная группа (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> )	27 (51%)	37 (69%)*
Группа сравнения (ИМТ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> )	19 (55%)	13 (39%)

Примечание: \* - достоверность различия показателей при  $p < 0,05$  при сравнении с группой сравнения.

**Выводы:** в ходе проведенного исследования установлено, что метотрексат в сочетании с низкими дозами ГКС оказывает выраженный положительный эффект на активность заболевания к 6 месяцам лечения при оценке общих результатов лечения по критериям ACR, приводя к 70% улучшению более, чем у половины пациентов с ранним ревматоидным артритом. При этом наилучшие результаты терапии и наибольшая частота развития ремиссии (в 69% случаев) достигнуты у пациентов с ранним РА и избыточной массой тела, что свидетельствует о целесообразности назначения данной категории пациентов комбинированной терапии метотрексата в сочетании с низкими дозами ГКС.

#### Литература

1. Насонов, Е.Л. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологии: проблемы и решения / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2008. - №2. – С.4-5.
2. Сигидин, Я.А. Ревматоидный артрит / Я.А. Сидигин, Г.В. Лукина. – Москва: АНКО, 2001. – 328 с.
3. Uhlig, T. Is rheumatoid arthritis disappearing? / T.Uhlig, T.K.Kvien // Ann. Rheum. Dis. – 2005. - Vol. 64. – P. 7-10.
4. Wolfe, F. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis / F.Wolfe, K.Michaud. - Arthritis Care Res (Hoboken). -2012. – Vol. 64. P. - 1471 - 1479.
5. Ajeganova, S. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset / S. Ajeganova, M. L. Andersson, I. Hafstrom// Arthritis Care Res (Hoboken). – 2013. – Vol. 65. – P.78 - 87.
6. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? //Русс. Мед. Журнал. – 2002. – Т. 10, № 22. – С.1009 – 1012.
7. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies /L.R. Lard et al. //Am J Med. – 2001. – Vol. 111, № 6. – P. 446- 451.
8. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. / FIN-RACo trial group T. Möttönen, P. Hannonen, M. Leirisalo-Repo et al. //Lancet. – 1999. - Vol. 353, № 9164. – P. 1568 - 1573.
9. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update /J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld et al. //Ann Rheum Dis. – 2014.- Vol. 73. – P. 492–509.
10. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial / M.F. Bakker, J.W. Jacobs, P.M. Welsing et al. // Ann Intern Med. – 2012. - Vol. 156. – P. 329 - 339.