

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: СУЛЬФАСАЛАЗИН ИЛИ МЕТОТРЕКСАТ?

Мартусевич Н.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра кардиологии и внутренних болезней
г. Минск*

Ключевые слова: ревматоидный артрит, доклиническая стадия, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, метотрексат, сульфасалазин.

Резюме: *Обследовано 46 пациенток с доклинической стадией РА с неэффективностью предшествующего приема нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. Изучена эффективность применения метотрексата 15-17,5 мг/неделю и сульфасалазина (СС) 2 г/сутки. Доказана большая эффективность применения СС.*

Resume: We examined 46 patients with preclinical stage of RA with the ineffectiveness of previous non-steroidal anti-inflammatory drugs. The efficacy of methotrexate 15-17.5 mg/week and sulfasalazine (SS) 2 g/day. Proven great efficacy of SS.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) - это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным полиартритом и частым системным поражением внутренних органов. Болезнь отличается неуклонно прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов.

Проблема ранней стадии ревматоидного артрита остается в фокусе внимания научной ревматологии на протяжении ряда лет, поскольку широкая распространенность этого заболевания сочетается с ее тяжестью и сложным иммунопатогенезом.

В последние годы пристальное внимание ревматологов всего мира приковано к изучению доклинической стадии ревматоидного артрита. «Субклинически» текущий иммунопатологический процесс, как показал ряд исследований, развивается уже задолго до появления первых клинических проявлений артрита [1]. У пациентов с РА в клинически не «затронутых» суставах также выявляют активный воспалительный процесс с инфильтрацией синовиальной оболочки макрофагами и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что подтверждает факт наличия определенного временного интервала между развитием воспалительного процесса в суставах и клинической манифестацией артрита [2; 3]. У лиц, в последующем заболевших ревматоидным артритом, иммунологические нарушения, характерные для РА (увеличение уровня ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому

цитруллинированному пептиду (АЦЦП)), обнаруживают задолго до появления первых клинических симптомов заболевания [4; 5].

Ревматологами предпринимаются попытки по разработке схем фармакотерапии, позволяющих предотвратить развитие заболевания. В настоящее время накоплен опыт по применению высоких доз глюкокортикоидов, применение которых на этой стадии позволяет снизить титры АЦЦП]; метотрексата, лефлюномида, инфликсимаба, однако схемы лечения, тактика ведения пациентов на этой стадии не определены.

Целью настоящего исследования явилось изучение разных схем фармакотерапии суставного синдрома на доклинической стадии ревматоидного артрита.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 50 пациенток доклинической стадией РА, которые являлись родственниками 1-й и 2-й степеней родства пациентов с АЦЦП позитивным субтипом РА, высокопозитивные по АЦЦП, РФ, АЦВ, что повышало вероятность трактовки суставного синдрома, как РА. Также проводилось обследование и исключались другие заболевания и состояния, маскирующие РА (системное заболевание соединительной ткани, реактивные артриты, инфекционные артриты. Средний возраст пациенток на момент включения в исследование составил 49,6 (20,0-83,0), все исследуемые были лица женского пола. Продолжительность суставного синдрома (артрит, артралгия) составила 0,4 (0-1,0) лет.

До назначения препаратов базисной терапии всем пациентам с наличием суставного синдрома были назначены нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВП) на 2 недели совместно с местной терапией НПВП. Стабилизация состояния отмечена у 4-х пациентов, имеющих по данным МРТ невыраженный синовит. В остальных случаях 46 пациентов (83,6%) отмечено прогрессирующее нарастание суставного синдрома, что явилось основанием для назначения лекарственных средств базисной терапии. С этой целью, все пациенты, имеющие по данным МРТ, суставной синдром (за исключением 4-х пациентов, достигших улучшения на фоне приема НПВП) были разделены на 2 подгруппы.

В первую (n=26) вошли пациенты, которым в качестве базисной терапии был назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сутки. Во вторую (n=20) – пациенты с метотрексатом в дозе 15-17,5 мг/неделю. В качестве «бриджинг терапии» всем пациентам однократно внутримышечно был введен дипроспан 1 мл.

Назначение базисной терапии согласовывалось с местным этическим комитетом. Все пациенты заполняли информированное согласие. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 3 месяца. В случае отсутствия эффекта- выполнялось контрольное

магнитно-резонансное томографическое исследование (МРТ) и принималось решение о смене препарата базисной терапии.

При наличии болевого синдрома, подтвержденного результатами объективного обследования, выполнялось магнитно-резонансное исследование кистей и стоп.

Исследования пациентов проводились на высокопольном аппарате SIEMENS Magnetom Essenza мощностью 1,5 Тл. Использовались корональная и трансверзальная плоскости, режимы T1ВИ, T2ВИ, tirm.

Для интерпретации полученных результатов использовались рекомендации EULAR-OMERACT рабочей группы (по количественной оценке изменений), приведенные в атласе МРТ-изменений Annals of the Rheumatic Diseases (February 2005, vol. 64, supplement 1).

Основные характеристики изучаемых подгрупп пациентов, а также динамика показателей клинико-лабораторной активности заболевания, динамика параметров МРТ через 3 месяца представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика подгрупп и оценка эффективности терапии в у пациентов, принимающих сульфасалазин 2 г/сут и метотрексат 15-17,5 мг/неделю

Параметры	1-я подгруппа (сульфасалазин) N=26		2-я подгруппа (метотрексат) N=20	
	исходно	Через 3 месяца	исходно	Через 3 месяца
Возраст, лет	51,4 (16,9) 20,0-83,0		47,4 (17,4), 20,0-83,0	
Продолж ительност ь болевого синдрома, лет	0,4 (0-1,0)		0,5 (0-1,0)	
С ЧП	0,5 (0,0-4,0)	0,2 (0-1,0) p <0,05	0,5 (0-2,0)	2,0 (1,0-4,0), p <0,05
С ЧБ	8,0 (4,0-12,0)	3,0(2,0-10,0) p <0,05	7,0 (2,0-11,0)	13,0 (4,0-17,0) p <0,05
СР Б, мг/дл	2,5 (0,8)	1,3(0,4), 0,0-2,0	2,5 (0,9), 0-3,2	3,9 (0,9) 0-4,0,p <0,05

	0,0-3,6			
СОЭ, мм в час	18,3 (8,8) 2,0-36,0	17,6 (6,7), 2, 0-24,0	17,95 (9,2) 2, 0-39,0	19,2 (9,3) 2,0-41,0
DA S 28	3,1 (0,9) 1,2-4,9	2, 5 (0,7) 1, 2-3,0	3, 2 (0,9), 1,9-4,97	3,8 (0,9), 1,6- 4,9
Счет OMERAS TRAMRIS	9,6 (4,2) 2,8-15,6	5, 5 (2,2) 2, 0-10,2 P =0,0123	8, 85 (4,2), 2,0-22,0	10,15 (4,8) 25,1-24,0, p <0,05
% не ответчиков	0			10 (50%)

Примечание DAS 28 показатель активности заболевания; СРБ- С-реактивный белок; СОЭ-скорость оседания эритроцитов, ЧПС- число припухших суставов, ЧБС- число болезненных суставов.

Результаты анализа эффективности различных схем лечения артрита на доклинической стадии по динамике синовита через 3 месяца свидетельствуют о большей эффективности применения сульфасалазина 2,0 г/сут. Данный факт подтверждается достоверным ($p < 0,05$) снижением индекса синовита к 3 месяцам терапии и отсутствие достоверного снижения к 3-м месяцам терапии на фоне лечения метотрексатом (15-17,5 мг/неделю). 50% пациентов, принимавших метотрексат, вынуждены были поменять схему лечения к 3-м месяцам терапии, вследствие отсутствия эффекта. Нами получены данные, подтверждающие большую эффективность применения сульфасалазина 2,0 /сут в сравнении с метотрексатом на доклинической стадии болезни.

Выводы. Сульфасалазин, применяемый у пациентов с доклинической стадией РА обладает достоверно большей эффективностью в сравнении с «золотым стандартом» метотрексатом в отношении влияния на иммунопатологический процесс и развитие ремиссии, подтвержденной МРТ при динамическом наблюдении в течении 3 месяцев.

Литература

1. Насонов Е. Л. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008 Прогнозирование повторного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом /

А.Н. Шопин, Я.Б. Ховаева, Е.Н. Бурдина и др. // Практическая медицина. – 2011. – Вып. № 1, Т.49. – С. 135-138.

2. Gerlag D.M., Raza R., van Baarsen L.G. et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis.// Ann Rheum Dis.- 2012- Vol7.-p 638-641.

3. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis// Arthritis Rheum.-1998- Vol41. –p.1481-1488

4. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors// Arthritis Rheum.- 2004- Vol.50- p.380–386.

5. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis// Arthritis Rheum.- 2003- Vol48-p2741–2749.