

*М.К. Кевра, Н.Ф. Сорока, Б.В. Дубовик,*

*В.Н. Чупик, Ж.С. Кевра*

**Белорусский государственный медицинский университет,  
32-я городская клиническая поликлиника Минска**

### **Anticytokin therapy of rheumatic arthritis**

**М.К. Kevra, N.F. Soroka, B.V. Dubovik,**

**V.N. Chupik, Zh.S. Kevra**

Ревматоидный артрит — весьма распространенное и прогностически неблагоприятное хроническое системное воспалительное заболевание с невыясненной этиологией. Для него характерно поражение синовиальной оболочки суставов, ее гиперплазия и быстрое увеличение объема синовиальной ткани (паннус), сопровождающееся прогрессирующей де-струкцией хрящевой и костной ткани. Согласно литературным данным, указанной патологией страдает около 1% населения земного шара [11, 50]. У женщин ревматоидный артрит встречается в 2—3 раза чаще, чем у мужчин. Болезнь может начаться в любом периоде жизни, но наиболее часто она поражает людей трудоспособного возраста.

Этиология ревматоидного артрита не установлена, однако основные механизмы его патогенеза изучены достаточно глубоко [49]. Ревматоидный артрит относят к группе аутоиммунных заболеваний. Полагают, что пусковым антигеном в развитии заболевания является гипотетический артритогенный пептид, активирующий иммунокомпетентные клетки, которые продуцируют большое количество цитокинов, обладающих плейотропной активностью.

В настоящее время важная роль в патогенезе заболевания отводится дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27, 32]. Установлено, что при ревматоидном артрите в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (альфа-фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, гамма-интерферон) [30]. Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО-а, обусловлены основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости [16]. ФНО обладает широким спектром провоспалительных эффектов, подавляющее большинство которых может иметь фундаментальное значение в патогенезе ревматоидного артрита [37, 42]. Биологическая активность ФНО опосредуется связыванием со специфическими рецепторами, экспрессированными на различных клетках, в том числе на нейтрофильных лейкоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, кератиноцитах и др. ФНО запускает механизм активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK и др.), которые, в свою очередь, регулируют активность генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют

программированную гибель клеток (апоптоз) [17, 55].

С помощью разнообразных методических подходов, включающих использование соответствующих ДНК-зондов, которые позволяют оценивать экспрессию иРНК цитокинов, а также биологических и иммунологических методов показано, что ФНО активно синтезируется клетками синовиальной оболочки [20]. При этом основным источником цитокинов в синовиальной мембране являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Примечательно, что ФНО вырабатывается так называемыми «палисадными» клетками, локализованными в избыточном количестве между паннусом и суставным хрящом, т.е. в той зоне, с которой начинается деструкция хрящевой и костной ткани [23]. При введении ФНО в полость сустава у экспериментальных животных развивается транзиторный синовит с лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной оболочки, так как цитокин способен индуцировать экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1 и V-CAM) на мембранах эндотелиальных клеток сосудов синовиальной оболочки и их лейкоцитарных лигандов, стимулировать синтез хемотаксических факторов (ИЛ-8 и фактор, активирующий моноциты).

У трансгенных мышей, которым был инокулирован ген ФНО человека, спонтанно развивался эрозивный воспалительный артрит, напоминающий ревматоидный. Заболевание может быть предотвращено с помощью моноклональных антител к ФНО [18, 38]. Последние оказались эффективными и в отношении экспериментального коллагенового артрита [19], который считается почти идеальной моделью ревматоидного артрита.

В синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке больных ревматоидным артритом обнаружено повышение концентрации ФНО [25], а также его маркера — растворимых ФНО-рецепторов [13, 46], выполняющих в организме человека роль не только антагониста цитокина [44, 47], но и его «депо» [13, 26].

ФНО индуцирует продукцию других цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита [43]. Так, он активирует синтез ИЛ-6, содержание которого в сыворотке крови тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами воспалительного процесса. В свою очередь ИЛ-6 регулирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию [56].

Полагают, что ФНО и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур [33]. Вполне закономерно, что макрофагальные клетки и продуцируемый ими ФНО привлекли пристальное внимание исследователей как возможные объекты лекарственного воздействия, поскольку путем ингибирования синтеза [3] или инактивации [22, 23] провоспалительных цитокинов можно существенно затормозить развитие патологического процесса [45]. Частично эти задачи решаются с помощью современных противоревматических средств [5, 29].

Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных ревматоидному артриту [27, 53], успехи современной медицины в лечении больных с этой патологией относительно невелики. Для большинства специалистов оказались неожиданными результаты статистических исследований, свидетельствующие о том, что на фоне субъективного и объективного улучшения состояния больных под влиянием проводимой фармакотерапии конечные результаты лечения ревматоидного артрита были явно неудовлетворительными. Применяемые в настоящее время три группы противоревматических средств — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероидные гормоны и медленно действующие иммуносупрессивные препараты — улучшают в основном качество жизни пациентов, однако не способны воздействовать на прогрессирование деструктивных изменений в суставах и на нарастание функциональных нарушений. Современные противоревматические препараты не увеличивают продолжительность жизни пациентов и не препятствуют раннему выходу их на инвалидность. Несмотря на проводимое лечение, только у 10% больных имеет место доброкачественное течение ревматоидного артрита с редкими обострениями, у 65—70% заболевание характеризуется хотя и медленным, но неуклонным прогрессированием с частыми обострениями и неполными ремиссиями, а у остальных развивается «злокачественный» вариант течения с множественным поражением суставов, резистентностью к проводимой фармакотерапии и тяжелыми, потенциально смертельными нарушениями функций внутренних органов [6].

По результатам ретроспективных исследований, выживаемость пациентов с тяжелыми формами ревматоидного артрита такая же, как и при инсулинзависимым сахарном диабете, лимфогранулематозе III—IV стадий или атеросклеротическом поражении трех коронарных артерий. В течение пяти лет 50% больных ревматоидным артритом становятся инвалидами, а в течение первых двух лет — 10%. Средняя продолжительность жизни больных с указанной патологией уменьшается на 7 лет у мужчин и на 3 года у женщин [5]. Установлено, что через 20 лет от начала заболевания умирают 30—40% больных [7].

Одна из наиболее широко применяемых групп противоревматических средств — несомненно, НПВС [21]. Они обладают выраженными обезболивающими и противовоспалительными эффектами, удобны в применении и могут использоваться как для кратковременного лечения с целью снятия болей в суставах и уменьшения утренней скованности, так и для длительного лечения на протяжении многих месяцев и лет. Стремление улучшить качество жизни больных с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника оправдывает иногда и пожизненное назначение НПВС. Однако высокая частота развития побочных эффектов, которые возникают, как правило, при продолжительном приеме НПВС, лимитирует длительность их применения.

Наиболее частым и опасным осложнением НПВС-терапии является лекарственная гастропатия, под которой понимают симптомокомплекс поражений желудочно-кишечного тракта [12]. Об актуальности этой проблемы свидетельствуют исследования G. Singh и соавт. [51], которые показали, что в 1991 г. в США было зарегистрировано 7600, а в Великобритании — 1700 смертей вследствие кровотечений и

перфораций стенки желудка и кишечника, вызванных систематическим приемом НПВС. Только в США расходы на лечение гастропатии и ее осложнений превышают 4 млрд долларов в год.

К факторам риска осложнений относятся пожилой возраст пациентов, структура, доза и длительность приема препарата, наличие НПВС-гастропатии в анамнезе, одновременное назначение глюкокортикостероидов, курение, прием алкоголя [1, 51]. У больных ревматоидным артритом риск госпитализации по поводу желудочно-кишечной патологии, обусловленной приемом НПВС, в 2,5—5,5 раза выше, чем в общей популяции [36]. Практическим врачам важно знать, что надежные предвестники НПВС-гастропатии отсутствуют (у 80% больных серьезные осложнения возникали без предшествующих симптомов). Характерно, что антациды, М-холиноблокаторы и H<sub>2</sub>-блокаторы полностью не предупреждают развитие ulcerогенных поражений у пациентов группы высокого риска, принимавших НПВС [2]. Более эффективны омепразол и мисопролол [34].

В результате проведенных эпидемиологических исследований установлено, что наиболее часто (12—30%) НПВС вызывают изъязвления слизистой оболочки желудка, реже (2—16%) — двенадцатиперстной кишки. Поражения тонкого и толстого кишечника отмечались у 1—6% больных [35].

По данным разных авторов [33, 38], чаще всего серьезные поражения желудочно-кишечного тракта вызывали пироксикам, индометацин и напроксен (коэффициенты риска: 13,7—18,0; 6,3—11,3 и 3,1—9,1). Реже лекарственные гастропатии возникали у пациентов, которые лечились диклофенаком и ибупрофеном (коэффициенты риска соответственно 3,2—3,9 и 2,0—2,9) [35]. При увеличении доз индивидуальные различия в побочных эффектах НПВС нивелируются.

Таким образом, большая частота развития лекарственных гастропатий и достоверное повышение риска гибели пациентов, принимающих НПВС, от перфорации язв и желудочно-кишечных кровотечений заставили врачей с особой осторожностью относиться к длительному назначению этих лекарственных средств [39]. Следует также иметь в виду, что у некоторых больных при длительном лечении может развиваться резистентность к проводимой терапии НПВС.

Патогенез НПВС-гастропатии до конца не выяснен, несмотря на большое количество проводимых исследований [1, 40]. Важное значение в развитии поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта придается основному биохимическому эффекту НПВС — способности ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в цикле превращений арахидоновой кислоты. Установлено, что есть две изоформы ЦОГ: конститутивная — ЦОГ-1, участвующая в регуляции основных физиологических функций различных клеток организма, и индуцибельная — ЦОГ-2, продуцируемая под действием провоспалительных стимулов. Противовоспалительная активность лекарственных средств обусловлена ингибированием активности ЦОГ-2, а побочные эффекты НПВС связаны с угнетением ЦОГ-1 в эпителиоцитах [45]. Полагают, что в последнем случае происходит блокада образования простагландина E, обладающего цитопротекторным эффектом (торможение продукции хлористоводородной кислоты,

активация секреции муцина, поляризация клеточных мембран эпителиоцитов, стимуляция образования гидрокарбоната и др.).

Однако постепенно накапливаются данные, свидетельствующие о том, что неблагоприятное действие НПВС на желудочно-кишечный тракт может быть обусловлено и иными механизмами. Так, противовоспалительная, анальгетическая, жаропонижающая, а также ульцерогенная активность НПВС часто не коррелирует со способностью препаратов ингибировать синтез простагландинов. Назначение в качестве профилактического средства синтетического аналога простагландина E — мисопростола не всегда предупреждает развитие НПВС-гастропатии [34]. Установлено, что в ее развитии участвуют полиморфноядерные лейкоциты, продуцирующие биологически активные агенты (протеиназы, пероксидазы, фосфатазы, супероксидный, перекисный и гидроксильный радикалы, синглетный кислород, перекись водорода), которые оказывают цитотоксическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Известно [56], что ФНО участвует в регуляции хемотаксиса и миграции нейтрофилов в очаг воспаления, в экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках сосудов, в усилении ферментативной активности полиморфноядерных лейкоцитов, поэтому высказано предположение и о возможном участии ФНО в патогенезе НПВС-гастропатии. Для проверки проведены эксперименты на крысах, которые продемонстрировали, что моноклональные антитела к ФНО способны защитить слизистую оболочку желудка от острых поражений, вызываемых НПВС [3, 4]. Так было установлено, что ФНО играет важную роль не только в патогенезе ревматоидного артрита, но и в развитии НПВС-гастропатии.

Все вышеизложенное создало теоретические предпосылки для изучения эффективности сочетанного применения в лечении ревматоидного артрита НПВС и пентоксифиллина, который обладает способностью ингибировать продукцию ФНО [41].

Проведено 10-недельное открытое проспективное исследование 38 больных обоего пола (25 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 23 до 67 лет ( в среднем  $46,3 \pm 11,3$  года). Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов, принятой в 1987 г. [15]. Длительность заболевания составляла от 1 до 15 лет (в среднем 6,6 года).

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациента; достоверность диагноза; наличие клинических и лабораторных признаков активности заболевания; отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний; отрицательный анализ кала на скрытую кровь; неэффективность базисной терапии или нежелание пациентов ее проводить.

Критерии исключения из исследования: указания пациентов на наличие аллергической реакции на НПВС; беременность, лактация.

Все лица, участвовавшие в исследовании, разделены на две группы. Пациентов контрольной группы (19 чел.) лечили диклофенаком натрия, который назначали внутрь по 50 мг 3 раза в сутки. Больные, включенные в опытную группу, помимо диклофенака

натрия в указанной дозировке, дополнительно получали пентоксифиллин, который назначали по 100 мг 3 раза в сутки. Все пациенты принимали лекарственные препараты после еды, через 45 минут.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям: выраженность артралгий (по визуальной аналоговой 100-миллиметровой шкале), длительность утренней скованности (в минутах), количество воспаленных суставов, суставной индекс Ричи (количественная оценка болезненности суставов при пальпации и движениях), сила сжатия кистей (в мм рт.ст.), СОЭ, наличие С-реактивного белка и ревматоидного фактора.

При индивидуальной оценке эффективности препарата учитывали динамику клинических и лабораторных показателей активности заболевания, а также потребность больного в дополнительной терапии. Эффект считали хорошим в тех случаях, когда достигалось стойкое снижение воспалительной активности (не менее чем на 30% как минимум трех из следующих показателей: артралгии, утренней скованности, числа воспаленных суставов, индекса Ричи, СОЭ) при сохранении в прежнем объеме сопутствующей терапии или уменьшении ее. Если на фоне клинического улучшения наблюдались преходящие обострения заболевания, которые удавалось быстро купировать за счет увеличения объема сопутствующей терапии, результат расценивали как удовлетворительный. В тех случаях, когда не удавалось добиться стойкого снижения активности ревматоидного артрита, терапию считали неэффективной.

Кроме того, проводилась отдельная балльная оценка врачом и пациентом лечебного эффекта по общему состоянию и самочувствию: 0 баллов — без изменений; 1 — значительное улучшение; 2 — улучшение, 3 — незначительное улучшение, 4 балла — ухудшение.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ статистического анализа (Statistica 5.0, Windows 95). Различия между группами считали статистически достоверными при  $P$