

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ДЕСТРУКЦИЮ СУСТАВОВ И МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Е.В. Супоницкая

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Глюкокортикоиды (ГК) используются для лечения ревматоидного артрита (РА) более 50 лет. Существуют разные схемы их назначения; выбор оптимального режима зависит в основном от активности болезни, переносимости и эффективности противовоспалительных и базисных препаратов.

При высокой активности болезни, резистентной к традиционной противовоспалительной и базисной терапии, наличии системных проявлений возможно краткосрочное, в течение нескольких недель, применение высоких доз ГК с последующим быстрым снижением или использование пульс-терапии [26]. Небольшие дозы ГК назначаются до начала максимального действия базисной терапии в качестве относительно кратковременного (3-6-12 мес) курса (bridge-терапия). При появлении побочных действий базисных препаратов или сохраняющейся высокой активности болезни ГК применяют более длительно.

Понятие "низкая доза" определяется по-разному. Одни исследователи считают низкими начальные дозы 7,5 - 10 мг/сут [11, 19]; другие - 15 мг/сут [15]. Минимальная поддерживающая доза, на которой больной находится в клинико-лабораторной ремиссии, индивидуальна для каждого пациента (иногда не более 1мг/сут) [27]. Однако достоверных данных о влиянии "сверхмалых" доз на течение заболевания не получено.

В последние годы изучается действие низких доз ГК (≤ 10 мг) при раннем РА, их влияние на минеральный обмен, прогрессирование деструкции суставов [11, 18, 23, 25]. Установлено, что в ранней фазе РА, когда воспаление находится на своем пике, прогрессирование деструкции суставов и потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) максимальны [11]. Поэтому раннюю стадию РА можно считать "терапевтическим окном", когда интенсивное лечение базисными препаратами наиболее успешно. ГК как мощный природный противовоспалительный агент могут, уменьшая воспаление, препятствовать потере МПКТ и замедлять костную деструкцию [5].

Особенностью патологического процесса при РА является гипертрофия синовиальной оболочки, связанная с пролиферацией синовиальных клеток и инфильтрацией синовиальной оболочки Т- и В-лимфоцитами [12]. На ранней стадии РА выявляется активация эндотелиальных клеток синовиальных капилляров с гиперэкспрессией молекул адгезии, увеличением миграции нейтрофилов в экстракапиллярные ткани, инфильтрация синовиальной мембраны CD4+Т-лимфоцитами, причем среди синтезируемых Т-лимфоцитами цитокинов преобладают цитокины Th1-типа (интерлейкин-2 - ИЛ-2, интерферон- γ - ИФН- γ и др.) [12]. В дальнейшем отмечается быстрое увеличение объема синовиальной ткани, формирование паннуса, приводящего к разрушению хряща и субхондральной кости. В основе ревматоидного воспаления лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, ИЛ-4 и др.), с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли - α -ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) [6, 12].

Существует несколько механизмов действия ГК, объясняющих их высокую эффективность при РА: подавление провоспалительного - Th1-типа (ИЛ-2, ИФН- α) - и стимуляция противовоспалительного - Th2-типа - иммунного ответа; подавление синтеза простагландинов; ингибирование экспрессии генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), молекул адгезии, протеиназ, а также усиление апоптоза Т- и В-лимфоцитов [6]. Таким образом, ГК влияют на большинство патогенетических звеньев, лежащих в основе ревматоидного воспаления.

Наиболее значимым исследованием, посвященном влиянию низких доз ГК на прогрессирование раннего РА, является работа J.Kirwan с соавт. [18]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 128 больных активным РА с длительностью болезни менее 2-х лет (в среднем 1,3 года). Все больные получали традиционную базисную терапию и рандомизированно фиксированную дозу преднизолона 7,5 мг/сут. Наблюдение длилось 2 года. За это время оценивались суставной синдром (индекс Томпсона), лабораторные параметры (1 раз в 3 мес); рентгенограммы кистей по методу Ларсена (1 раз в год). К концу третьего месяца у больных, получавших преднизолон, отмечалось существенное улучшение клинических показателей, характеризующих поражение суставов, функционального статуса, уменьшение боли по сравнению с группой "плацебо". Однако изменений лабораторных параметров (острофазовых показателей) не наблюдалось, и к 24 мес существенного различия по этим показателям между группами не отмечено. При оценке рентгенограмм у больных, получавших преднизолон, выявлен меньший прирост эрозий, а там, где их не было исходно, они появились в меньшем количестве. По окончании исследования преднизолон был постепенно отменен. После его отмены (у 75 больных) в течение последующего, третьего, года деструкция суставов по данным рентгенограмм возобновлялась и была близка рентгенологическим изменениям в "плацебо" - группе [16].

Данное исследование привлекло внимание к проблеме применения ГК при РА [9, 14, 17, 20]. По мнению J.Fries, назначение преднизолона при РА ухудшает долгосрочный прогноз [14]. Конечной целью лечения является уменьшение боли, улучшение функциональной способности и уменьшение побочных действий от самого лечения. При совместном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ГК в средней дозе 6,9 мг/сут удваивается риск гастропатий [14]. Индекс токсичности существенно выше для преднизолона, чем для других препаратов, используемых при лечении РА [14]. J.Kirwan отрицает зависимость между лечением тяжелого РА и более серьезными последствиями, связанными с высокой активностью самой болезни, в частности, остеопорозом. Снижение активности РА и увеличение функциональной способности больных может способствовать уменьшению остеопороза, возникающего при этом заболевании [17].

Вопрос о связи минимальной дозы ГК с их системными побочными действиями, прежде всего глюкокортикоидным остеопорозом, остается важным и спорным. Так, A.Deodhar с соавт. в проспективном исследовании 42-х па-

циентов в течение года при анализе рентгенограмм кистей (по методу Ларсена) установили, что при раннем РА, несмотря на выраженное клиническое улучшение, происходит снижение МПКТ кисти и прогрессирование деструкции суставов. Корреляции между ухудшением индекса Ларсена и снижением МПКТ кисти не отмечалось. По мнению авторов, замедление прогрессирования деструкции суставов, выявленное в работе J.Kirwan с соавт., не означает замедления темпов снижения МПКТ кисти, а из-за отсутствия в протоколе исследования денситометрии нельзя оценить влияние ГК и самого заболевания на МПКТ [18].

Другие исследователи изучали влияние преднизолона (10 мг/сут) на МПКТ при раннем (<2-х лет) РА на небольшой группе больных (32 чел.). Рандомизированно назначался преднизолон в сочетании с метотрексатом (7,5 мг/нед) и сульфасалазин без ГК. До исследования больные не получали базисной терапии. Наблюдение продолжалось 2 года: проводились рентгеновское исследование кистей, стоп, оценка острофазовых показателей, измерение МПКТ. Сделан вывод, что высокая активность болезни приводит к потере МПКТ и сравнима с эффектом низких доз ГК, применявшихся с метотрексатом [11].

Таким образом, данные о влиянии низких доз на МПКТ при РА разноречивы.

По мнению одних исследователей, длительное лечение ГК, даже в дозах менее 10 мг/сут, приводит к снижению МПКТ. Другие считают такую дозу относительно безопасной, особенно в сочетании с приемом препаратов кальция, витамина D, антиостеопоротических препаратов [24]. Побочные действия ГК чаще всего возникают при длительном приеме доз >10 мг/сут и реже встречаются при использовании доз < 5 мг/сут [5].

S.Wassenberg с соавт. и R.Rau с соавт. провели многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 192 пациента, для изучения влияния низких доз преднизолона при раннем РА (не более 2-х лет) на рентгенологическое прогрессирование болезни [22, 25]. Больным, не получавшим ранее базисную терапию, назначены метотрексат (38%) или соли золота (62%), а также рандомизированно 5 мг преднизолона или плацебо. К концу 6 мес лечения в "преднизолоновой" группе отмечено улучшение клинических параметров (по суставному индексу Томпсона, критериям улучшения ACR) и уменьшение острофазовых показателей. К концу первого года исследования существенных различий в активности болезни между двумя группами не наблюдалось.

Рентгенологическое прогрессирование по данным снимков кистей и стоп оценивалось по методам Ратингена и Шарпа [25]. Статистически значимое замедление прогрессирования костной деструкции особенно четко выявлялось в течение первых 6 мес наблюдения в группе, получавшей преднизолон, и оставалось на постоянно низком уровне в течение всего времени лечения.

В "плацебо" группе скорость прогрессирования была существенно выше в первую половину года и уменьшалась во второй половине года. На втором году наблюдения она оказалась примерно равной скорости рентгенологического прогрессирования в "преднизолоновой" группе. Отставание в 6-12 мес с момента лечения в группе "плацебо" объясняется медленным действием базисных препаратов на костную деструкцию (видимое рентгенологическое прогрессирование).

Эти выводы подтверждаются известным представлением о классическом действии базисных препаратов: клинический эффект требует большего времени, чем при сочетании базисных средств с низкими дозами ГК. Результаты данного исследования свидетельствуют в пользу целесообразности bridge-терапии низкими дозами ГК с целью быстрого снижения активности заболевания до наступления максимального действия базисной терапии.

Таким образом, установлено, что длительное назначе-

ние ГК в низких дозах в сочетании с базисной терапией способствует замедлению рентгенологического прогрессирования РА.

В недавнем исследовании T.Pincus и T.Sokka на группе больных (96 чел.), длительно (в среднем 6 лет) получавших ГК (не более 5 мг/сут) и базисные препараты, установили, что применение низких доз ГК в качестве поддерживающей терапии эффективно и безопасно, в отличие от высоких доз ГК (более 10 мг/сут) [21].

В России отношение к назначению ГК при РА также неоднозначно. Сторонники относят ГК к базисным препаратам в связи с их медленно проявляющимся антидеструктивным действием [7, 8]. Так, Д.Е.Гусев сравнивал действие преднизолона и НПВП в двух группах больных [2,3]. Давность РА была разной (в среднем 9,5 лет), но сходной в обеих группах. Одна группа (69 чел) получала преднизолон в дозах 5-15 мг/сут, причем 59 чел получали ГК задолго до включения в исследование (в среднем не менее полугода), другая (73 чел) - НПВП. Базисная терапия не назначалась ни во время исследования, ни, как минимум, за полгода до включения в него. В протокол исследования не входило измерение МПКТ. Оценка действия ГК проводилась через 19 мес. Рентгенограммы анализировались по методу Шарпа в модификации А.А. Креля. [4]. Выявлено, что преднизолон тормозит деструкцию суставов, его эффект не зависит от пола и возраста пациентов, длительности заболевания; однако клиническое улучшение не коррелирует с замедлением деструкции [2,3].

Е.А. Грунина и др. исследовали влияние низких доз преднизолона (не более 10 мг/сут) на деструкцию суставов, сравнивая две группы больных (по 40 чел в каждой) [1]. Больные были сходны по полу, возрасту, рентгенологической стадии и длительности заболевания. Одна группа получала метотрексат 10 мг/нед и низкие дозы преднизолона, другая - только метотрексат. Наблюдение длилось в течение года. Измерение МПКТ также не входило в протокол исследования. Выявлено, что преднизолон замедляет рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов, которое оценивалось по методу Ларсена и количеству эрозий в начале и конце исследования. Уменьшение счета Ларсена в группе ГК не совпадало с уменьшением эрозий и произошло, в основном, в результате уменьшения количества кистовидных просветлений и выраженности околосуставного остеопороза.

Противники назначения ГК относят их к симптоматическим средствам, неспособным стабильно подавлять активность РА и сдерживать его прогрессирование. При развитии стероидозависимости нередко возникают серьезные осложнения, превосходящие по опасности возможные осложнения от других методов, в связи с чем, по их мнению, применять ГК следует только по жизненным показаниям и только в сочетании с базисной терапией для предотвращения развития стероидозависимости [4]. Однако данное мнение основано на оценке больных с высокой активностью заболевания, длительно принимающих ГК. Кроме того, в приводимом анализе не указаны дозировки ГК, получаемые больными на протяжении наблюдения.

Таким образом, в отечественной ревматологии действие ГК на прогрессирование РА остается малоисследованным.

На сегодняшний день определение понятия низких доз ГК, их влияния на МПКТ и деструкцию суставов недостаточно хорошо изучены. Остаются, в частности, нерешенными вопросы:

1. Замедляют ли низкие дозы ГК деструкцию суставов и можно ли их считать базисными препаратами?
2. Зависит ли потеря МПКТ от влияния ГК или она в большей степени связана с активностью болезни?
3. Какова минимальная эффективная поддерживающая доза ГК и на какой срок она должна назначаться?

Решить эти вопросы предстоит дальнейшим исследованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надинова Н.Н. Сочетание малых доз кортикостероидов и метотрексата в лечении ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 31.
2. Гусев Д.Е. Влияние глюкокортикоидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Автореф. дисс. к.м.н, М., 1997.
3. Гусев Д.Е., Сигидин Я.А. К характеристике влияния кортикостероидов на деструкцию суставов при ревматоидном артрите. Клин. ревматол., 1996, 1, 29-32.
4. Крель А.А. Ревматоидный артрит. Варианты течения и сравнительный анализ эффективности новых лекарственных средств. Дисс. д.м.н., М., 1992.
5. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза, новый взгляд на "старую" проблему. Русс. мед. журн., 1999, 19, 907-912.
6. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Лашина Н.Ю. Лечение ревматоидного артрита, роль глюкокортикоидов. Клин. мед., 1999, 4, 4-8.
7. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. Клин. фармакол. и терапия, 2000, 9, 55-57.
8. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Глюкокортикоиды в терапии ревматоидного артрита. Росс. ревматол., 1999, 1, 8-16.
9. Boers M. The case for corticosteroids in the treatment of early rheumatoid arthritis. Rheumatol. 1999, 38, 95-97.
10. Cadwell J.R., Furst D.E. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Sem. Arthr. Rheum., 1991, 21, 1, 1-11.
11. Chirieac C.I., Rezus E., Florica B. et al. Effects of methotrexate and long term low prednisone doses on bone mineral density in patients with early severe rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60 (suppl 1), 168.
12. Choy E.H.S., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 12, 907-916.
13. Emery P., Salmon M. Early rheumatoid arthritis, time to aim for remission? Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 944-947.
14. Fries J.F., Singh G., Porter D. et al. Glucocorticoids and joint destruction in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1569-1570.
15. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. BMJ, 1998, 316, 811-818.
16. Hickling P., Jacoby R.K., Kirwan J.R. et al. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Brit. J. Rheum., 1998, 37, 930-936.
17. Kirwan J.R. and Russell A.S. Systemic glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis - a debate. Scand. J. Rheumatol., 1998, 27, 247-251.
18. Kirwan J.R. and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 142-146.
19. Laan R.F.J.M., Jansen T.L.Th.A., van Riel P.L.C.M. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatol., 1999, 38, 6-12.
20. Morrisson E., Capell H.A. Corticosteroids in rheumatoid arthritis - the case against. Rheumatol., 1999, 38, 97-100.
21. Pincus T., Sokka T. Effective and safe long-term prednisone therapy with starting doses of 4mg or less in 96 of 102 consecutive patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60 (suppl 1), 138-139.
22. Rau R., Zeidler H., Wassenberg S. et al. Low-dose prednisolone as long-term therapy, efficacy and safety in patients with RA. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59 (suppl 1), 166-167.
23. Van Everdingen A.A., Johannes W.G., Jacobs J.W.G. et al. Low dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis, clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. Ann. Int. Med., 2002, 136, 1-12.
24. Van Schaardenburg D., Valkema R., Dijkmans B.A.S. et al. Prednisone treatment of elderly-onset RA, disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. Arthr. Rheum., 1995, 38, 334-342.
25. Wassenberg S., Zeidler H., Rau R. et al. 5mg prednisolone as long-term low-dose therapy retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59 (suppl 1), 167-168.
26. Weusten B.L.A.M., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. Sem. Arthr. Rheum., 1993, 23, 3, 183-192.
27. Yocum D.E. Glucocorticosteroids in rheumatoid arthritis, lessons for future. Brit. J. Rheum., 1998, 37, 1145-1147.

Поступила 22.01.03.