

Остеогенон

- ▶ Ускорение консолидации травматических переломов
- ▶ Ускорение консолидации переломов костей на фоне остеопороза
- ▶ Профилактика и лечение остеопороза



МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ КАК В МОНО-,
ТАК И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ ГЗТ, бифосфонаты, препараты фтора, кальцитонины, витамин Д

ВЕЛИКОЛЕПНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ

- ✓ Лучше абсорбируется, чем простые соли кальция

ПРЕКРАСНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

- ✓ Обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению

КОМФОРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ



Структур

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

**“ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ”
ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА**



- Эффективно тормозит прогрессирование остеоартроза
- Рекомендован Европейской Антиревматической Лигой
- Обладает доказанной эффективностью при гонартрозе (IA), коксартрозе (IB) и остеоартрозе кистей рук (1B)
- Высокоэффективен при лечении спондилопатии
- Обладает длительным терапевтическим эффектом
- Прекрасно переносится пациентами

ФОРМА ВЫПУСКА КАПСУЛЫ 500 мг,
ДОЗИРОВКА в упаковке 60 капсул
По 500 мг 2 раза в сутки

Регистрационное удостоверение
П №013685/01 от 06.07.2007


Pierre Fabre

119435, Москва, ул. Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34
www.pierre-fabre-russia.ru


cotek

Упаковка и эксклюзивная дистрибуция в РФ
осуществляются ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

ОРЕНСИЯ®—

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



ОРЕНСИЯ
(абатацепт)

Откройте новые возможности

СИМЗИЯ® – для лечения ревматоидного артрита

Единственный пэгилированный ингибитор ФНО-α



Ускорение к цели

Быстрый и стойкий эффект^{1, 2}

- Результат, который пациенты чувствуют уже на 1-й неделе, сохраняется до 52 недель¹
— Через 148 недель в ходе открытого расширенного исследования у 91% пациентов сохранялся ответ ACR20*
- Клинический эффект обычно достигается за первые 12 недель терапии¹
- Замедление деструкции суставов, выявленное на 24-й неделе сохраняется к 52-й и 100-й неделям^{1 *}

Удобный для пациента способ введения¹

- Шприц разработан при участии пациентов, страдающих ревматоидным артритом
- Низкая частота болевых ощущений в месте инъекции (1,5%)¹

* Данные, полученные на сроке 100 недель и 148 недель, представляют собой результаты открытого расширенного исследования 3-й фазы, являющегося продолжением исследования RAPID 1. В обоих клинических исследованиях количество пациентов, у которых при применении препарата удалось добиться ответа ACR20 и ACR50, было статистически достоверно выше, чем при применении плацебо, начиная с 1–2-й недели соответственно. Ответ сохранялся до срока 52 недели (исследование RAPID 1) и 24 недели (исследование RAPID 2)¹.

¹ CIMZIA [summary of product characteristics]. Bruxelles, Belgium: UCB Pharma, S.A.; 2009.

² Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58:3319-3329.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ

Показания к применению: Симзия® показана для лечения ревматоидного артрита средней и высокой активности у взрослых (в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами); для лечения болезни Крона у взрослых со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания при неэффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Состав:** На 1 мл препарата активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 200 мг/мл. По 1,0 мл препарата в однодозовых шприцах. **Способ применения и дозы:** Подкожное введение. Возможно самостоятельное введение препарата пациентами после обучения технике подкожного введения препарата и под контролем медицинского персонала. Симзия® применяется в виде готового раствора 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата). Ревматоидный артрит: Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и четвертой неделе; в дальнейшем 200 мг – один раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг один раз в 4 недели. Болезнь Крона: Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и четвертой неделе; затем – 400 мг один раз в 4 недели. **Противопоказания:** Хроническая сердечная недостаточность, состояния иммунодефицита, выраженные изменения клинического анализа крови, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты и др.), почечная недостаточность, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, пожилой возраст. **Побочное действие:** Инфекционные заболевания и инвазии; доброкачественные опухоли, злокачественные новообразования и другие образования (включая кисты и полипы); нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы, со стороны иммунной системы, со стороны эндокринной системы; психические нарушения; нарушения со стороны нервной системы, со стороны органа зрения, со стороны органа слуха, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны дыхательной системы, со стороны пищеварительной системы, со стороны гепатобилиарной системы, со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, со стороны опорно-двигательной системы, со стороны мочевыделительной системы, со стороны репродуктивной системы, со стороны лабораторных показателей и другие. **Взаимодействия:** Одновременное применение глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, салицилатов, антибактериальных и противовирусных препаратов, а также иммунодепрессантов (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики препарата. Возможно значительное повышение частоты серьезных инфекций и нейтропении на фоне комбинированной терапии препарата Симзия® с анакинрой, абатацептом, а также этанерцептом. Совместный прием препарата Симзия® с этими препаратами не показал клинического преимущества и не рекомендуется. Рег. номер: ЛП-000008/10. Дата ревизии текста инструкции – август 2010. Полную информацию читайте в инструкции по применению препарата.



UCB Pharma
105082 Москва, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21
Тел. + 7 (495) 644-33-22, факс + 7 (495) 644-33-29
www.ucb.com, medinfo.rus@ucb.com



СИМЗИЯ®
(цертолизумаб пэгол)



УСКОРЕНИЕ К ЦЕЛИ

ПРОБЛЕМЫ ЭПИГЕНОМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Владимир Александрович Козлов v_kozlov@online.nsk.su

Ревматоидный артрит (РА), будучи ярким представителем большого семейства аутоиммунных заболеваний, во многом остается еще далеко не до конца изученным заболеванием. Это касается этиологии и патогенеза, а также эффективных подходов к его лечению. В обзоре представлены литературные данные о роли эпигеномных механизмов регуляции функционирования генов как в иммунокомпетентных клетках, так в синовиальных фибробластах — основных мишенях действия аутоиммунных клеток. Наличие у больных РА нескольких источников гипометилированной ДНК дает возможность говорить о значительном вкладе этих молекул в патогенез заболевания. Кроме того, обнаруженное гиперметилирование отдельных генов, помимо патогенетического значения данного феномена, может быть использовано при разработке новых подходов к лечению РА, основанных на процессах деметилирования этих генов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фибробластоподобные синовиоциты, эпигеном

PROBLEMS OF EPIGENOME IN RHEUMATOID ARTHRITIS

V.A. Kozlov

Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Contact: Vladimir Aleksandrovich Kozlov v_kozlov@online.nsk.su

Rheumatoid arthritis (RA) that is a brilliant representative of the large family of autoimmune diseases remains to be, by and large, a disease that is far from being adequately investigated. This concerns the etiology and pathogenesis of the disease and effective approaches to its treatment. The review gives the data available in the literature on the role of epigenomic mechanisms regulating the functioning of genes in both immunocompetent cells and synovial fibroblasts, the major targets of autoimmune cells. The presence of a few sources of hypomethylated DNA in RA patients suggests that these molecules make a considerable contribution to the pathogenesis of the disease. Furthermore, the found hypermethylation of certain genes, besides the pathogenetic value of this phenomenon, may be used to develop new approaches to treating RA, which are based on the demethylation processes of these genes.

Key words: rheumatoid arthritis, fibroblastoid synoviocytes, epigenome

Уже исходя из названия заболевания «ревматоидный артрит» (РА) ясно, что основным «местом» развития патологического процесса являются суставы, где ведущую роль в его формировании играют клетки иммунной системы, а их мишень — синовиальные фибробласты (или фибробластоподобные синовиоциты — ФПС). В норме ФПС, предшественниками которых являются мезенхимальные стволовые клетки, вместе с макрофагоподобными клетками обеспечивают нормальное функционирование хрящевой ткани. При развитии патологического процесса ФПС трансформируются и пролиферируют на фоне отсутствия контактной ингибиции. Они экспрессируют онкогены, продуцируют белки клеточного цикла и провоспалительные факторы, опосредуют деструкцию хрящевой ткани.

Повышенная пролиферативная активность ФПС характеризуется наличием маркера пролиферации Ki67 и увеличенной экспрессией генов, регулирующих клеточный цикл, таких как гены факторов транскрипции *c-myc*, *c-fos*, NF-κB, на фоне повышенной активности теломеразы [1].

Увеличение пролиферации ФПС сопровождается их резистентностью к апоптозу с изменением продукции молекул, имеющих отношение к апоптозу, таких как p16, SENTRIN, PTEN [2–4] и SUMO-1 (small ubiquitin modifier). Экспрессия последнего очень высока и вносит значительный вклад в резистентность ФПС к апоптозу [5].

Трансформированные ФПС характеризуются также повышенной инвазивностью, нарушенной регуляцией экспрессии генов факторов транскрипции AP-1 и NF-κB, гена опухолевого супрессора p53, повышенной продукцией матриксных металлопротеиназ и других матрикс-деградирующих ферментов, таких как агреканызы ADAMTS и катепсин [1, 6]. ФПС больных РА секретируют трансформирующий фактор роста β (ТФР β), интерлейкин (ИЛ) 10, растворимые рецепторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), участвующие в регуляции функционирования иммунной системы [1].

Некоторые авторы характеризуют ФПС больных РА как клетки с активированным фенотипом [7]. Одной из причин повышенной экспрессии в ФПС ряда генов, по-видимому, являются нарушения в эпигенетической регуляции. В ФПС больных РА значительно снижен уровень метилирования ДНК [8], что уже само по себе может обуславливать повышенную экспрессию отдельных генов. Такое активированное состояние ФПС может приводить к стимуляции врожденного иммунного ответа за счет экспрессии Toll-подобного рецептора 9 (ТПР 9). Гипометилированным оказался и ген ретротранспозомального элемента LINE-1 [7], имеющего отношение к канцерогенезу. С экспрессией данного гена может быть связана активация стресс-активированных протеиновых киназ, располагающихся рядом с ретротранспозомами LINE-1 [9]. Напротив, гены, имеющие отношение к индукции апоптоза

(ген рецептора клеточной гибели DR3, семейство Fas генов), оказались в состоянии гиперметилирования и, возможно, отсутствие продуктов этих генов и объясняет резистентность ФПС к апоптозу [10]. В литературе представлены доказательства роли тотального гипометилирования в процессах формирования популяции ФПС активированного фенотипа, характеристики которого приобретали синовиальные фибробласты доноров после обработки их ингибиторами ДНК метилтрансферазы. Авторы отмечали увеличение экспрессии 186 генов с повышенной продукцией белков в результате индуцированного тотального гипометилирования. В число вновь экспрессированных генов входили гены ростовых факторов, рецепторов, белков матрикса, молекул адгезии и матрикс-деградирующих ферментов [11].

Имеются данные, свидетельствующие об изменении и другого механизма эпигеномной регуляции экспрессии генов в ФПС больных РА, связанного с процессами ацетилирования и деацетилирования гистонов. Отмечалось увеличение соотношения гистоновых ацетилтрансфераз и гистоновых деацетилаз в этих клетках на фоне снижения активности последних. Подобного рода изменения могут быть одними из факторов повышения экспрессии в ФПС ранее молчаливых генов, таких как ФНО α , ИЛ 8, матриксная металлопротеиназа 9 [9]. Более того, использование ряда ингибиторов активности гистоновых деацетилаз обуславливает увеличение экспрессии проапоптотических генов в ФПС *in vivo* [7] и гибель ФПС больных РА *in vitro* [12]. Снижение активности гистоновых деацетилаз вносит весомый вклад в повышенную продукцию провоспалительных молекул в ФПС, так как эти ферменты оказывают ингибирующее влияние на экспрессию генов, опосредованную NF- κ B [13].

Наконец, в ФПС повышен уровень микроРНК (miРНК), имеющей отношение к подавлению экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, что также может вызывать дисбаланс механизмов эпигеномной регуляции экспрессии генов у больных РА. Вполне вероятно [8], что синовиальные фибробласты с измененными эпигеномными характеристиками у больных РА образуются из мезенхимальных клеток, у которых под влиянием микроокружения изменялись механизмы эпигеномной регуляции, что и приводило к появлению «патологической» популяции ФПС. Не исключено, что механизмы формирования такой популяции могут иметь сходство с процессами, которые развиваются при дифференцировке мезенхимальных клеток в адипоциты, когда в адипогенных промоторах регистрируется гипометилирование, на фоне гиперметилирования в промоторах других дифференцировочных путей мезенхимальных клеток [14].

Данные о гипометилированном состоянии ДНК в ФПС у больных РА позволяют по-новому рассматривать патогенез этого тяжелейшего заболевания. Если допустить, что первопричиной является формирование гипометилированной ДНК в ФПС, то эти клетки могут выступать в качестве индукторов аутоиммунного процесса. В литературе имеются данные о том, что введение экспериментальным животным Т-клеток с тотально гипометилированной ДНК обуславливает индукцию аутоиммунного процесса, аналогичного системной красной волчанке у человека [15].

Т-клетки больных РА характеризуются повышенным уровнем гипометилирования ДНК. Появление в крови больных РА Т-клеток с двойной меткой CD8+CD4+

также может объясняться деметилированием гена CD4+, так как при обработке CD8+ клеток ингибитором ДНК метилтрансферазы 5-азациитидином на них появлялся маркер D4+. Обработка клеток прокаинамидом или гидралазином, которые являются ингибиторами процесса метилирования ДНК, индуцирует аутореактивность CD4+ Т-клеток. У пациентов, получавших эти лекарственные препараты, отмечалось появление аутоиммунного синдрома с развитием артрита, серозита, выработкой антинуклеарных аутоантител [16]. В лимфоцитах периферической крови и синовиальной жидкости больных РА деметилирован CpG-островок ДНК гена CD21 (рецептор компонента 2), распознающий компонент компонента C3d в иммунных комплексах и имеющий отношение к продукции аутоантител [17].

Заметную роль в патогенезе РА играют Th1-клетки, вырабатывающие ИЛ 1 β [18]. Этот мощный провоспалительный цитокин способен вызывать отчетливый эпигенетический эффект. Он подавляет активность ряда генов, возможно, в большей степени генов домашнего хозяйства, стимулируя активность ДНК метилтрансферазы с последующим метилированием CpG-островков генов-мишеней. Данный процесс протекает с включением NO. По всей вероятности, мы здесь имеем дело с избирательной чувствительностью к NO разных генов, так как на фоне метилирования генов домашнего хозяйства с помощью комбинации из ИЛ 1 β и NO отмечается деметилирование генов роскоши за счет активации NF- κ B [19, 20].

Одним из основных факторов патогенеза РА является ИЛ 6. Вполне вероятно, что повышенная продукция данного интерлейкина связана с нарушением эпигеномной регуляции, так как в мононуклеарах больных РА отмечается снижение уровня метилирования мотива -1099C гена ИЛ 6 при повышении уровня индуцированной соответствующей miРНК [21]. В то же время частота метилирования промотора гена ИЛ 10 у больных РА была в 2 раза выше (85,29%), чем в контроле (43,33%). Поскольку ИЛ 10 является антагонистом ИЛ 6 и подавляет активность Th1-клеток, такое снижение его экспрессии несомненно может способствовать развитию заболевания [22]. Интересно, что ген ИЛ 6, экспрессия которого может быть индуцирована NF- κ B, сам принимает активное участие в эпигеномной регуляции других генов. Стимулируя активность ДНК метилтрансферазы 1, ИЛ 6 повышает и поддерживает гиперметилирование промоторов таких генов опухолевой супрессии, как p53 и hHR23B [23]. Кроме того, в опухолевых клетках ИЛ 6 может снижать уровень экспрессии определенных miРНК-370, по-видимому, за счет повышения уровня метилирования с помощью стимуляции активности ДНК метилтрансферазы 1 [24].

Можно предполагать, что нарушение эпигеномной регуляции экспрессии гена ФНО α вносит весомый вклад в патогенез РА. В пользу этого предположения говорят данные о связи высокой продукции ФНО α в макрофагах, стимулированных липополисахаридами (ЛПС), с низкими показателями метилирования отдельных участков CpG-островков [25].

Накапливаются данные о весомом вкладе в патогенез аутоиммунных заболеваний и РА, в частности, воспалительных Th- (Thi-) клеток, продуцирующих семейство ИЛ 17 и способных стимулировать многие звенья формирования аутоиммунной патологии [18]. Эпигенетическая регуляция имеет непосредственное отношение к экспрес-

сии гена ИЛ 17. Продукция ИЛ 17 в Th1-клетках резко возрастает на фоне гиперацетилирования H3 гистона, индуцированной либо одним ИЛ 6, либо совместным действием ИЛ 6 и ТФР β [26].

Значимая роль в патогенезе РА отводится Т-клеткам-регуляторам (T_{reg}) с фенотипом $CD4+CD25+$, участвующим в подавлении развития аутоиммунных реакций. Супрессорная активность T_{reg} может уменьшаться даже при неизменном их количестве в периферической крови и суставной жидкости [27]. Ее уровень в значительной степени определяется экспрессией гена фактора транскрипции FoxP3. У больных РА пропорция супрессорных клеток с активной экспрессией гена FoxP3 была ниже, чем в контроле, даже при наличии T_{reg} фенотипа $CD4+CD25^{high}$ с потенциально высокой супрессорной активностью [27]. Возможно, что данный фактор транскрипции принимает участие в экспрессии гена ИЛ 35 в T_{reg} , роль которого состоит в подавлении продукции ИЛ 17 [28]. Процесс созревания T_{reg} , по-видимому, находится под эпигенетическим контролем, так как введение мышам ингибитора метилтрансферазы обуславливает значительное усиление экспрессии гена FoxP3 в регуляторных клетках с увеличением их супрессорной активности [29]. Одной из возможных причин изменения активности T_{reg} является повышение активности протеинкиназы C (ПК-C) в этих клетках под влиянием ФНО α . Блокада ПК-C на уровне экспрессии гена с помощью специфической siРНК или с помощью ингибиторов фермента обеспечивала значительное повышение супрессорной активности T_{reg} *in vitro* [30]. Для поддержания стабильной активности T_{reg} важно полное деметилирование гена Fox P3 [31].

Большое значение в патогенезе РА может иметь нарушение баланса субпопуляций клеток-хелперов с преобладанием активности Th1-лимфоцитов, способных индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1, ИЛ 6 и ФНО α . Дифференцировка Т-клеток-хелперов происходит при участии ИЛ 4 и интерферона γ (ИФН γ). В самом начале дифференцировочного процесса наивные Т-клетки при стимуляции характеризуются неким базальным уровнем экспрессии генов ИЛ 4 и ИФН γ , определяющим их равновесное состояние эпигеномной регуляции. В процессе дальнейшей дифференцировки в направлении Th1-клеток происходит дополнительное деметилирование некоторых регуляторных элементов гена ИФН γ . При этом метилирование гена ИЛ 4 исключает возможность его экспрессии. Дифференцировка наивных клеток в направлении Th2-лимфоцитов сопровождается деметилированием генов ИЛ 4 и ИЛ 13 на фоне полного метилирования гена ИФН γ [32]. Изменение баланса в пользу Th1 может быть связано и с повышенной активностью гистоновой деацетилазы, подавляющей экспрессию генов, характерных для Th2-клеток. Ингибиторы этого фермента в культуре лимфоцитов подавляли продукцию Th1- и повышали выработку Th2-цитокинов. При этом регистрировалось понижение активности патогенных эффекторных клеток и повышение активности регуляторных Т-клеток [33, 34].

Механизмы, которые обеспечивают преобладание активности Th1-клеток при РА, пока изучены недостаточно. Можно предположить, что при РА на фоне увеличенной продукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 12, в наивных Т-клетках формирование сигнальных путей, индуцирующих экспрессию гена ИФН γ проис-

ходит в ущерб возможности функционирования сигнального пути Th2-направления. Такие факторы транскрипции, как T-bet, Runx3, Nf κ B, CBF- β , не только индуцируют экспрессию гена ИФН γ , но и поддерживают эпигенетические механизмы, подавляющие экспрессию гена ИЛ 4 [35]. При этом транскрипционная активность гена не определяется аллельными вариантами, а зависит от степени его метилирования [36].

Принято считать, что митохондрии в эукариотических клетках являются потомками свободноживущих окислительных прокариотических предков. Несмотря на ряд эволюционных изменений, в митохондриях остается неизменным ряд признаков, характерных для прокариот, включая аналогичные характеристики ДНК, отличные от таковых у эукариот. В отличие от ядерных ДНК, митохондриальные ДНК (мидНК) не защищены гистонами, и их CpG-мотифы, так же как мотифы бактериальных ДНК, не метилированы. Кроме того, мидНК, как и бактериальные, обладают иммуностимулирующим эффектом [37]. Введение мышам в суставы мидНК индуцирует артрит с миграцией в синовиальную оболочку Mac1+ и Mac3+ макрофагов с повышенной продукцией ФНО α на фоне усиленной экспрессии NF- κ B. Этот воспалительный процесс, по крайней мере на первых этапах, протекает без участия Т- и В-лимфоцитов с незначительной вовлеченностью нейтрофилов. Считается, что за провоспалительный эффект мидНК отвечает окислительный статус из CpG-мотифов и в реализации его принимают участие ТПР 9. Следует отметить, что мидНК обнаруживаются в суставной жидкости при РА [38]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что мидНК вносит значительный вклад в патогенез воспалительных процессов локального и системного характера, развивающихся в организме вследствие массивного распада клеток после обширных травм и бактериальных инфекций [39].

Интересным представляется и тот факт, что и рибосомальная ДНК (рДНК), так же как и мидНК, характеризуется повышенным гипометилированием CpG-повторов [40]. Обнаруженное при РА увеличенное содержание рДНК из распадающихся клеток может вносить свой вклад в патогенез за счет ее взаимодействия с ТПР 9 и последующей стимуляции выработки аутоантител с возможным перекрестом с синтезом IgM на более патогенный IgG, как это было показано в отношении гипометилированной бактериальной ДНК [41].

До сих пор остается неясным вопрос роли бактериальной инфекции в развитии РА. Возможно, возникновению воспалительных изменений способствует наличие неметилированных мотифов бактериальной ДНК. Внутрисуставное введение ДНК *E. coli* или *Staphylococcus aureus* вызывает у мышей артрит с миграцией в сустав макрофагов Mac-1+, продуцирующих ФНО α при отсутствии миграции нейтрофилов, Т- и В-клеток [42, 43]. Распознавание мотифа CpG происходит с участием ТПР 9 и последующей индукцией таких сигнальных путей, как митоген-активированные киназы и NF- κ B, вызывающей продукцию провоспалительных Th1-цитокинов, интерферонов и хемокинов. Эти механизмы участвуют в стимуляции врожденных иммунных реакций против бактериальной инфекции и злокачественных новообразований [44].

Потенциально при заболеваниях аутоиммунной природы, в частности при РА, в качестве процесса, индуцирующего (или поддерживающего) развитие аутоим-

мунных реакций, может выступать неэффективное удаление распадающихся в результате апоптоза клеток. Длительное нахождение в организме апоптотических структур, таких как модифицированный хроматин, может обуславливать активацию циркулирующих аутореактивных иммунных клеток за счет наличия апоптоз-индуцированных ацетилированных гистонов [45]. Ацетилирование гистонов участвует в механизмах увеличения экспрессии генов, так же как и деметилирование ДНК, и введение деметилированной ДНК индуцирует аутоиммунные реакции в организме. Введение мышам MRL/lpr на стадии предболезни ацетилированного H4 гистонического пептида в адьюванте Фрейнда вызывает увеличение смертности, усиление протеинурии, кожных повреждений и гломерулярную депозицию IgG [46].

Аутоиммунные нарушения также могут быть индуцированы эндогенными ретровирусами человека, продукты которых способны вызывать активацию, подавление или альтернативный сплайсинг генов, участвующих в регуляции функций иммунной системы, тем самым способствуя формированию аутоиммунных реакций. За счет молекулярной мимикрии и способности выступать в роли суперантигенов продукты ретровирусов могут индуцировать образование аутоантител. Такие провоспалительные цитокины, как ИЛ 1 α , ИЛ 1 β , ФНО α , способствуют экспрессии генов ретровирусов, усиливая их аутоиммунный потенциал. По-видимому, одним из ведущих механизмов повышения экспрессии генов ретровирусов является нарушение их эпигеномной регуляции, связанное с гипометилированием ДНК вследствие, возможно, снижения активности ДНК метилтрансферазы [47].

Механизмы эпигеномной регуляции экспрессии генов могут нарушаться задолго до развития клинических проявлений основного заболевания, в частности РА.

Уровень целого ряда цитокинов и хемокинов, продуцируемых клетками Th1, Th2, T_{рег}, был повышен еще до появления симптомов РА [48]. Косвенно это может говорить о признаках тотального гипометилирования, характерного для данной патологии.

Таким образом, принимая во внимание данные о возможной роли гипометилированной ДНК, следует скорректировать наши представления о патогенезе РА и других аутоиммунных заболеваний. Источниками такой ДНК в организме больного РА могут быть ядерная ДНК из синовиальных фибробластов и лимфоцитов, митохондриальная и рибосомальная ДНК из разных клеток, бактериальная ДНК и клеточная ДНК ретровирусного генома. Эти данные следует учитывать при разработке методов лечения РА. В онкологии уже имеются лекарственные препараты, влияющие на активность ДНК метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз с позитивным эффектом на течение основного заболевания [49]. В эксперименте также были получены данные о позитивном влиянии этих медикаментов на течение аутоиммунных процессов [50]. Не исключено, что такие средства могут быть использованы в лечении аутоиммунных заболеваний, и в частности — РА. Не менее важны и данные, указывающие на модифицирующее влияние окружения во все периоды онтогенетического развития организма на эпигенетические регуляторные механизмы. Изучение этого влияния, по-видимому, может способствовать разработке системы мероприятий по профилактике заболеваний, связанных с нарушениями в эпигеноме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis L.S. The synovial fibroblast in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 2003;162(5):1399–402.
2. Taniguchi K., Kohsaka H., Inoue N. et al. Induction of the p16INK4a senescence gene as new therapeutic strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1999;5:760–8.
3. Pap T., Franz J.K., Hummel K.M. et al. Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of Expression of the tumor suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction. *Arthr Res* 2000;2:59–65.
4. Franz J.K., Pap T., Hummel K.M. et al. Expression of sentrin, a novel anti-apoptotic molecule at sites of Synovial invasion in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:599–607.
5. Meinecke I., Cinski A., Baier A. et al. Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas-in-Duced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:5073–8.
6. Scott B.B., Weisbrot L.M., Greenwood J.D. et al. Rheumatoid arthritis synovial fibroblast and U937 macrophage/monocyte cell line interaction in cartilage degradation. *Arthr Rheum* 1997;40:490–8.
7. Maciejewska Rodrigues H., Jungel A., Gay R.E., Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2009;47(1):12–8.
8. Karousakis E., Gay R.E., Michel B.A. et al. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthr Rheum* 2009;60(12):3612–22.
9. Huber L.C., Stanczyk J., Jungel A., Gay S. Epigenetics in inflammatory rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2007;56(11):3523–31.
10. Takami N., Osawa K., Miura Y. et al. Hypermethylation promoter region of DR3, the death receptor gene, in rheumatoid arthritis synovial cells. *Arthr Rheum* 2006;54(3):779–87.
11. Karousakis E., Gay R.E., Gay S., Neidhart M. Epigenetic control in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:266–72.
12. Jungel A., Baresova V., Ospelt C. et al. Trichostatin A sensitizes rheumatoid arthritis synovial fibroblasts for TRAIL-induced apoptosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:910–2.
13. Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S. et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med* 2006;203(1):7–13.
14. Boquest A.C., Noer A., Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Stem Cell Rev* 2006;2:319–29.
15. Wen Z.K., Xu W., Xu L. et al. DNA hypomethylation is crucial for apoptotic DNA to induce systemic lupus erythematosus-like autoimmune disease in SLE-non-susceptible mice. *Rheumatology* 2007;46:1796–803.
16. Harmon C.E., Portanova J. Drug-induced lupus: clinical and serological studies. *Clin Rheum Dis* 1982;8:121–35.
17. Schwab J., Ilges H. Silencing of CD21 expression in synovial lymphocytes is independent of methylation of the CD21 promoter CpG island. *Rheumatology* 2001;20(1):133–7.
18. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. Type 17 helper cells — origin, features and possible role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:325–31.
19. Hmadcha A., Bedoya F.J., Sobrino F., Pintado E. Methylation-dependent gene silencing induced by interleukin 1 β via nitric oxide production. *J Exp Med* 1999;190(11):1595–603.
20. Hashimoto K., Oreffo R.O.C., Gibson M.B. et al. DNA demethylation at specific CpG sites in the IL1B promoter in response to inflammatory cytokines in human articular chondrocytes. *Arthr Rheum* 2009;60(11):3303–13.
21. Nile C.J., Read R.C., Akil M. et al. Methylation status of a single CpG site in the IL-6 promoter to IL-6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*

- 2008;58(9):2686–93.
22. Fu L.H., Cong B., Zhen Y.F. et al. Methylation status of the IL-10 gene promoter in the peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. Yi Chuan 2007;29(11):1357–61.
23. Hodge D.R., Peng B., Cherry J.C. et al. Interleukin 6 support the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation. Cancer Res 2005;65(11):4673–82.
24. Meng F., Wehbe-Janek H., Smith H., Patel T. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. Oncogene 2008;27(3):378–86.
25. Wilson A.G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response in the inflammatory response and relevance to common diseases. J Periodontol 2008;79(8):1514–9.
26. Akimzhanov A.M., Yang X.O., Dong C. Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation. J Biol Chem 2007;282(9):5969–72.
27. Han G.M., O'Neil-Andersen N., Zurier R.B., Lawrence D.A. CD4 CD25 high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. Cell Immunol 2008;253(1–2):92–101.
28. Oh S., Rankin A.L., Caton A.J. CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune arthritis. Immunol Rev 2010;233:97–111.
29. Zheng Q., Xu Y., Liu Y. et al. Induction of Foxp3 demethylation increases regulatory CD4+CD25+ T cells and prevents the occurrence of diabetes in mice. J Mol Med 2009;87:1191–205.
30. Zanin-Zhorov A., Ding Y., Kumari S. et al. Protein kinase C-theta mediates negative feedback on regulatory T cell function. Science 2010;328:372–6.
31. Floess S., Freyer J., Siewert C. et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. PLoS Biology 2007;5(2):169–78.
32. Lee C.-G., Sahoo A., Im S.-H. Epigenetic regulation of cytokine gene expression in T lymphocytes. Yonsei Med 2009;50(3):322–30.
33. Su R.C., Becker A.B., Kozylskyi A.L., Hayglass K.T. Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses. J Allergy Clin Immunol 2008;121(1):57–63.
34. Tao R., de Zoeten E.F., Ozkaynak E. et al. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. Nat Med 2007;13(11):1299–307.
35. Bowen H., Kelly A., Lee T., Lavender P. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. Clin Exper Allergy 2008;38:1422–31.
36. Kim E.-G., Shin H.-J., Lee C.G. et al. DNA methylation and not allelic variation regulates STAT6 expression in human T cells. Clin Exp Med 2009;10.1007/s10238-009-0083-8.
37. Krieg A.M. The role of CpG motifs in innate immunity. Curr Opin Immunol 2000;12(1):35–43.
38. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E. et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induce in vivo and in vitro inflammatory responses. J Leukoc Biol 2004;75(6):995–1000.
39. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature 2010;464:104–8.
40. Вейко Н.Н., Шубаева Н.О., Иванова С.М. и др. ДНК сыворотки крови больных ревматоидным артритом значительно обогащена фрагментами рибосомных повторов, содержащих иммуностимулирующие CpG-мотивы. Бюл экспер биол мед 2006;142(9):282–5.
41. He B., Qiao X., Cerutti A. CpG DNA induces IgG class switch DNA recombination by activating human B cells through an innate pathway that requires TLR9 and cooperates with IL-10. J Immunol 2004;173:4479–91.
42. Deng G.M., Tarkowski A. The role of bacterial DNA in septic arthritis. Int J Mol Med 2000;6(1):29–33.
43. Zeuner R.A., Ishii K.J., Lizak M.J. et al. Reduction of CpG-induced arthritis by suppressive oligodeoxynucleotides. Arthr Rheum 2002;46(8):2219–24.
44. Krieg A.M. CPG motifs in bacterial DNA and their immune effects. Ann Rev Immunol 2002;20:709–60.
45. Gaip U.S., Kuhn A., Sheriff A. et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE. Curr Dir Autoimmune 2006;9:173–87.
46. Dieker J.W., Fransen J.H., van Bavel C.C. et al. Apoptosis-induced acetylation of histones is pathogenic in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2007;56(6):1921–33.
47. Balada E., Ordi-Ros J., Vilardell-Tarres M. Molecular mechanisms mediated by human endogenous retroviruses (HERVs) in autoimmunity. Rev Med Virol 2009;19(5):273–86.
48. Kokkonen H., Soderstrom I., Rocklov J. et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2010;62(2):383–91.
49. Ma X., Ezzeldin H.H., Diasio R.B. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of Recent clinical trials. Drug 2009;69(14):1911–34.
50. Wiech N.L., Fisher J.F., Helquist P. et al. Inhibition of histone deacetylases: a pharmacological approach to the treatment of non-cancer disorders. Curr Top Med Chem 2009;9(3):257–71.

Поступила 16.06.2010



Уважаемые читатели!

Журнал «Научно-практическая ревматология»

выходит раз в 2 месяца (6 выпусков в год).

Подписка на журнал — через каталог «Газеты, журналы» агентства «Роспечать».

Подписной индекс — 36896.

Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева, А.А. Новиков,
Г.В. Лукина, М.В. Черкасова, Н.В. Климова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

Контакты: Елена Николаевна Александрова irramnlab@rambler.ru

Цель — изучить динамику лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом (РА) через 2, 4 и 8 нед после начала лечения тоцилизумабом (ТЦЗ).

Материал и методы. Обследовано 42 больных РА, получивших по две инфузии ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. К 8-й неделе терапии у 21 больного наблюдался хороший эффект по критериям EULAR, у 20 — умеренный, у 1 пациента эффект отсутствовал. СОЭ определяли по методу Вестергрена, уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке — нефелометрическим методом, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — иммунохемилюминесцентным методом. Сывороточную концентрацию интерлейкина (ИЛ) 6 измеряли с помощью мультиплексного анализа, IgA РФ, антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и растворимых рецепторов ИЛ 6 (рИЛ-6Р) — методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У ответивших на терапию ТЦЗ базальные значения: Ме (ИР 25–75 процентиля) составляли для СОЭ — 42 (30–70) мм/ч, СРБ — 35,2 (19,2–62,7) мг/л, IgM РФ — 263,0 (95,3–663,0) МЕ/мл, IgA РФ — 347,0 (131,2–789,0) ЕД/мл, АЦЦП — 378,8 (85,8–500,0) ЕД/мл, АМЦВ — 778,6 (190,7–2393,1) ЕД/мл, ИЛ 6 — 182,2 (106,1–462,3) пг/мл, рИЛ-6Р — 267,2 (212,5–310,0) нг/мл. На 2-й неделе терапии ТЦЗ отмечено снижение СОЭ — 12 (6–18) мм/ч, уровней СРБ — 0,5 (0,3–0,9) мг/л, IgM РФ — 174,0 (40,8–513,0) МЕ/мл, IgA РФ — 227,2 (62,1–570,8) ЕД/мл, на 4-й неделе: титров АМЦВ — 313,5 (79,9–960,3) ЕД/мл, сохранявшееся до 8-й недели ($p < 0,01$). Концентрация ИЛ 6 возрастала на 2-й и уменьшалась на 8-й неделе: соответственно 418,4 (287,0–678,3) и 103,4 (39,1–208,5) ОЦ/ЛК ($P < 0,01$). Повышение уровня рИЛ-6Р — 1250,0 (1250,0–1475,0) нг/мл регистрировалось со 2-й по 8-ю неделю применения ТЦЗ ($p < 0,01$).

Заключение. Промежуточный анализ эффективности двух инфузий ТЦЗ через 2, 4 и 8 нед после начала терапии свидетельствует о способности ТЦЗ очень быстро индуцировать стойкую положительную динамику иммуновоспалительных маркеров у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, рецепторы интерлейкина 6, тоцилизумаб, СОЭ, С-реактивный белок, IgM/IgA ревматоидные факторы, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

TIME COURSE OF CHANGES IN LABORATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING TOCILIZUMAB THERAPY

E.N. Aleksandrova, E.Yu. Panasyuk, A.S. Avdeyeva, A.A. Novikov, G.V. Lukina, M.V. Cherkasova, N.V. Klimova, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Elena Nikolayevna Aleksandrova irramnlab@rambler.ru

Objective: to study the time course of changes in laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis (RA) 2, 4, and 8 weeks after the initiation of tocilizumab (TCZ) therapy.

Subjects and methods. Forty-two RA patients receiving two intravenous infusions of TCZ (8 mg/kg each) at a 4-week interval during steady-state therapy with disease-modifying anti-inflammatory agents and glucocorticoids were examined. At week 8 of therapy, there were good and moderate effects in 21 and 20 patients, respectively, according to the EULAR criteria; no effect was found in 1 patient.

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined by the Westergren method; the serum levels of C-reactive protein (CRP) and IgM rheumatoid factor (RF) were measured by the nephelometric method; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCPA) were estimated by an immunoluminescence assay. Serum interleukin (IL) 6 concentrations were measured by multiplex analysis; IgA RF, anti-modified citrullinated vimentin (anti-MCV) antibodies, and soluble IL-6 receptors (sIL-6R) were determined by enzyme immunoassay.

Results. The patients who showed a response to TCZ therapy had the basal values: Me (RI 25–75 percentile) was 42 (30–70) mm/hr for ESR, 35.2 (19.2–62.7) mg/l for CRP, 263.0 (95.3–663.0) IU/ml for IgM RF, 347.0 (131.2–789.0) IU/ml for IgA RF, 378.8 (85.8–500.0) IU/ml for ACCPA, 778.6 (190.7–2393.1) IU/ml for anti-MCV, 182.2 (106.1–462.3) pg/ml for IL-6, and 267.2 (212.5–310.0) ng/ml for sIL-6R. At TCZ therapy week 2, there were reductions in ESR [12 (6–18) mm/hr], CRP [0.5 (0.3–0.9) mg/l], IgM RF [174.0 (40.8–513.0) IU/ml], and IgA RF [227.2 (62.1–570.8) IU/ml]; at week 4, anti-MCV titers were 313.5 (79.9–960.3) IU/ml, which remained until week 8 ($p < 0.01$). IL-6 concentrations were increased at week 2 and reduced at week 8; these were 418.4 (287.0–678.3) and 103.4 (39.1–208.5) pg/ml, respectively ($p < 0.01$). The elevated sIL-6R level of 1250.0 (1250.0–1475.0) ng/ml was recorded at weeks 2 to 8 of TCZ use ($p < 0.01$).

Conclusion. The interim analysis of the efficacy of two TCZ infusions 2, 4, and 8 weeks after the initiation of the therapy suggests that TCZ is able to induce steady-state positive changes in immune-inflammatory markers very rapidly in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin-6, interleukin-6 receptors, tocilizumab, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, IgM/IgA rheumatoid factors, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-modified citrullinated vimentin antibodies

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Важным фактором патогенеза РА является антиген-специфическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных: интерлейкин (ИЛ) 12, интерферон γ (ИФН γ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ 1 β , 6, 7, 15, 17 и 18 — над противовоспалительными: ИЛ 4, 5, 10, 13, трансформирующий фактор роста β (ТФР β) цитокинами [2, 3]. Среди провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления занимает ИЛ 6 [4, 5]. Он способствует развитию локального воспаления, вызывая активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава [6, 7], секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ [8]; индуцирует костную деструкцию [9, 10] и образование паннуса [11]; приводит к аутоиммунным нарушениям, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам) и иммуноглобулины [4], образование Th17-клеток [12]; вызывает системные эффекты в виде продукции гепатоцитами белков острой фазы воспаления [13], участвует в развитии анемии [14], поражения ЦНС [15]. Повышение уровня ИЛ 6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, титрами РФ, лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани, тяжестью деструктивного поражения суставов и дисфункцией эндотелия [16–21].

В связи с этим значительный интерес представляет препарат Тоцилизумаб (ТЦЗ; Tocilizumab, Актемра, «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцария) — гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к ИЛ 6Р, которые обладают способностью блокировать ИЛ 6-зависимые воспалительные реакции [22]. Важной особенностью ТЦЗ является очень быстрое развитие клинического улучшения у больных РА через 2–4 нед после первой инфузии препарата, которое тесно взаимосвязано с быстрой и стойкой нормализацией уровня лабораторных показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ, С-реактивного белка — СРБ, сывороточного амилоидного белка А — САА) [23–27] и маркеров метаболизма костной и хрящевой ткани [28]. Анализ промежуточных данных первого российского открытого многоцентрового 24-недельного исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности ТЦЗ у больных РА убедительно свидетельствует, что лечение ТЦЗ позволяет добиться быстрого снижения клинической и лабораторной активности заболевания и значительно повысить функциональную активность и качество жизни больных уже на 4-й неделе применения препарата [29].

Цель исследования — изучить раннюю динамику показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA РФ, антител к цитруллинированным белкам), ИЛ 6 и рИЛ 6 у больных РА через 2, 4 и 8 нед после начала лечения ТЦЗ.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) диагнозом РА, наблюдавшихся в НИИР РАМН в период с 2009 по 2010 г. Все больные

были включены в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы ЛОРНЕТ, посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП),

Таблица 1

Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения ТЦЗ (n=42)

Показатель	Значение
Пол, м/ж*	10/32
Возраст, годы*	50,5 (43–55)
Длительность заболевания, мес*	56,5 (23–81)
Стадия РА, n (%)	
I	1 (2,4)
II	17 (40,5)
III	21 (50)
IV	3 (7,1)
Функциональный класс, n (%)	
I	8 (19)
II	34 (81)
III	0
IV	0
DAS 28*	6,4 (5,8–7,05)
HAQ*	1,75 (1,25–2,25)
Предшествующая терапия БПВП, n (%)	
метотрексат	35 (83,3)
лефлуномид	6 (14,3)
сульфасалазин и др.	5 (11,9)
комбинация двух БПВП	4 (9,5)
Прием ГК, n (%)	25 (59,5)
СОЭ, мм/ч*	41 (30–70)
СРБ, мг/мл*	36,4 (19,2–62,7)
IgM РФ, МЕ/мл*	262,0 (95,3–663,0)
Уровень, n (%)	
высоко позитивный	34 (80,9)
низко позитивный	2 (4,8)
негативный	6 (14,3)
IgA РФ, Ед/мл*, **	337,0 (74,3–789,9)
Уровень, n (%)	
высоко позитивный	27 (79,4)
низко позитивный	6 (17,6)
негативный	1 (2,9)
АЦЦП, Ед/мл*	366,8 (76,9–500,0)
Уровень, n (%)	
высоко позитивный	34 (80,9)
низко позитивный	3 (7,1)
негативный	5 (11,9)
АМЦВ, Ед/мл*, **	762,3 (106,9–2393,1)
Уровень, n (%)	
высоко позитивный	27 (79,4)
низко позитивный	3 (8,8)
негативный	4 (11,8)

Примечание. * — Ме (ИР); ** — n=34.

имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии ТЦЗ получали различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта. Частота обнаружения IgM РФ составляла 85,9%, IgA РФ – 94,2%, АЦЦП – 88,0%, АМЦВ – 85,7%, при этом преобладали больные РА с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

Всем больным проводили по две инфузии ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии (нулевая точка) и через 2, 4, 8 нед после первой инфузии ТЦЗ. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28. В зависимости от ответа на 8-й неделе терапии ТЦЗ больные РА были разделены на две группы: I группа (n=21) – с хорошим эффектом, II группа (n=21) – с умеренным эффектом (n=20) или его отсутствием (n=1).

СОЭ определяли по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ оценивали иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высоко позитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низко позитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) уровни IgM РФ. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария); за верхнюю границу нормы принимали 17,0 ЕД/мл. Отмечены высоко позитивные ($>50,0$ ЕД/мл), низко позитивные (17,0–50,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 17,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП. Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерче-

Таблица 2

Уровни острофазовых показателей и иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию ТЦЗ, Ме (ИР)

Показатель	Неделя	Все ответившие на терапию (n=41)	Хороший эффект (n=21)	Умеренный эффект (n=20)/ без эффекта (n=1)
DAS 28	0	6,50 (5,90–7,04)	6,00 (5,54–6,80)	6,82 (6,13–7,10)
	2	Н/д	Н/д	Н/д
	4	4,10 (3,60–4,60); p<0,01	4,02 (3,06–4,37); p<0,01	4,76 (4,10–5,01); p<0,01
	8	3,10 (2,06–3,50); p<0,01	2,60 (2,19–2,86); p<0,01	3,60 (3,38–4,18); p<0,01
СОЭ, мм/ч	0	42 (30–70)	42 (32–70)	40 (30–66)
	2	12 (6–18); p<0,01	16 (6–18); p<0,01	10 (6–18); p<0,01
	4	10 (6–16); p<0,01	10 (6–15); p<0,01	10 (6–16); p<0,01
	8	6 (4–9); p<0,01	6 (4–6); p<0,01	6 (4–10); p<0,01
СРБ, мг/л	0	35,2 (19,2–62,7)	37,5 (24,2–63,0)	35,2 (17,5–56,6)
	2	0,5 (0,3–0,9); p<0,01	0,6 (0,4–0,9); p<0,01	0,5 (0,3–1,0); p<0,01
	4	0,8 (0,4–2,9); p<0,01	0,6 (0,3–1,2); p<0,01	1,3 (0,4–17,7); p<0,01
	8	0,5 (0,17–0,7); p<0,01	0,3 (0,15–0,7); p<0,01	0,6 (0,3–1,9); p<0,01
IgM РФ, МЕ/мл	0	263,0 (95,3–663,0)	255,0 (18,4–663,0)	263,0 (109,9–635,6)
	2	174,0 (40,8–513,0); p<0,01	161,0 (10,9–524,0); p<0,01	236,0 (104,0–468,0); p<0,01
	4	189,0 (54,7–365,0); p<0,01	219,5 (15,1–407,5); p<0,01	148,0 (67,5–339,5); p<0,01
	8	95,5 (28,2–233,0); p<0,01	95,5 (9,5–233,0); p<0,01	95,4 (36,5–177,0); p<0,01
IgA РФ, ЕД/мл	0	347,0 (131,2–789,0); n=33	388,2 (41,9–749,0); n=17	254,7 (153,2–1409,0); n=17
	2	227,2 (62,1–570,8); p<0,01	203,5 (30,6–547,4); p<0,02	242,4 (132,3–715,9); p<0,2
	4	165,0 (72,4–500,0); p<0,07	151,7 (29,5–455,8); p<0,3	204,3 (126,2–475,3); p<0,26
	8	88,1 (42,5–343,1); p<0,01	105,1 (24,2–312,6); p<0,01	77,8 (53,1–461,2); p<0,01
АЦЦП, ЕД/мл	0	378,8 (85,8–500,0)	200,8 (76,9–500,0)	386,8 (135,3–500,0)
	2	330,5 (67,2–436,0); p<0,03	246,3 (67,2–436,0); p<0,23	340,1 (65,6–413,6); p<0,06
	4	424,1 (104,1–500,0); p<0,07	238,1 (83,7–500,0); p<0,04	450,2 (120,3–500,0); p<0,38
	8	500,0 (96,2–500,0); p<0,048	252,6 (73,5–500,0); p<0,2	500,0 (102,0–500,0); p<0,08
АМЦВ, ЕД/мл	0	778,6 (190,7–2393,1); n=33	762,3 (106,9–2431,3); n=17	778,6 (297,1–2249,9); n=17
	2	687,3 (200,7–1728,2); p<0,2	883,9 (116,6–1323,5); p<0,8	580,6 (319,5–2468,1); p<0,1
	4	313,5 (79,9–960,3); p<0,01	194,2 (78,8–799,9); p<0,01	397,4 (136,5–1063,0); p<0,01
	8	300,0 (85,8–927,0); p<0,01	354,1 (57,3–490,6); p<0,01	233,0 (88,4–965,4); p<0,01
ИЛ 6, пг/мл	0	182,2 (106,1–462,3); n=33	157,5 (83,9–480,6); n=17	213,2 (150,7–370,7); n=17
	2	418,4 (287,0–678,3); p<0,01	425,1 (284,7–695,2); p<0,07	407,2 (311,1–678,3); p<0,01
	4	163,6 (106,0–314,9); p<0,2	174,3 (105,7–382,2); p<0,9	165,9 (108,1–333,6); p<0,2
	8	103,4 (39,1–208,5); p<0,01	83,7 (39,1–151,3); p<0,01	111,1 (29,6–217,3); p<0,02
pИЛ-6Р, нг/мл	0	267,2 (212,5–310,0); n=33	232,5 (212,5–302,5); n=17	275,0 (237,5–342,5); n=17
	2	1250,0 (1250,0–1361,3); p<0,01, n=33	1250,0 (1250,0–1485,0); p<0,01, n=17	1250,0 (1250,0–1250,0); p<0,01, n=17
	4	Н/д	Н/д	Н/д
	8	1250,0 (1250,0–1475,0); p<0,01, n=18	1250,0 (1250,0–1492,5); p<0,01, n=10	1250,0 (1195,0–1407,5); p<0,01, n=9

ских наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Выделены высоко позитивные ($>60,0$ ЕД/мл), низко позитивные (20,0–60,0 ЕД/мл) и негативные ($\leq 20,0$ ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Концентрацию ИЛ 6 в сыворотке крови измеряли при мультиплексном анализе 27 цитокинов с помощью технологии ХМАР на анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США); нормальный уровень при исследовании 38 сывороток здоровых доноров не превышал 17,4 пг/мл. Сывороточную концентрацию рИЛ-6Р измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Bender MedSystems (Австрия); нормальный уровень $<203,0$ нг/мл. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уол-

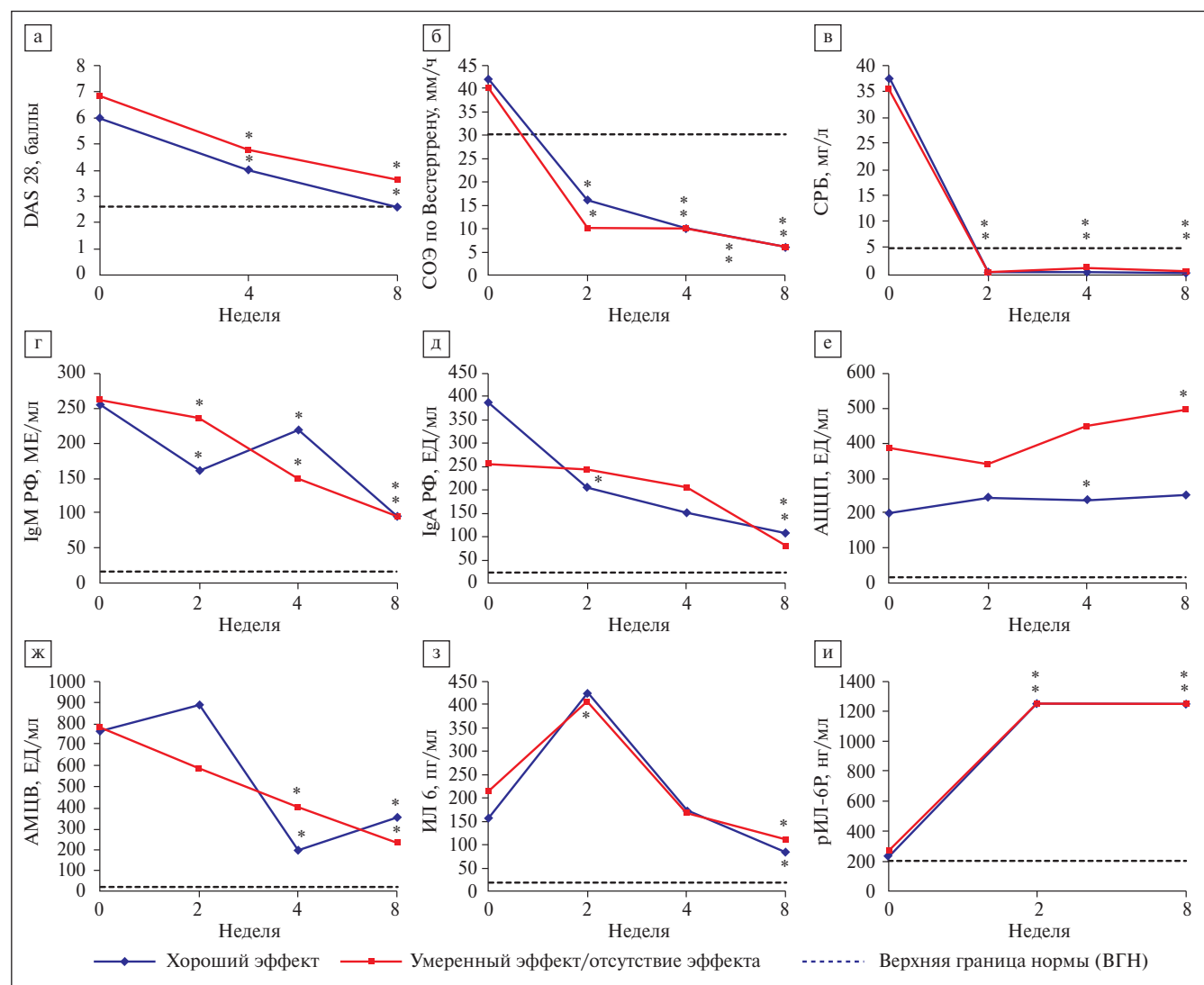
леса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (ИР, 25-й–75-й проценти). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика лабораторных биомаркеров у больных РА при терапии ТЦЗ в зависимости от ответа на данный препарат представлена в табл. 2 и на рисунке.

Из табл. 2 видно, что до лечения ТЦЗ средние уровни исследуемых показателей (Ме; ИР) в группе больных с хорошим эффектом достоверно не отличались от таковых у больных с умеренным/отсутствующим эффектом ($p > 0,05$).

У ответивших на терапию индекс DAS 28 достоверно снижался на 4-й и 8-й неделях (см. рисунок, а), а уровень лабораторных маркеров активности воспаления (СОЭ, СРБ) – на 2, 4, 8-й неделях применения ТЦЗ (см. рисунок, б и в). В группах больных РА с хорошим и умеренным эффектом уже через 2 нед после первой инфузии препарата СОЭ и концентрация СРБ снижались до нормы, оставаясь в пределах нормальных значений до 8-й недели терапии ТЦЗ. По срав-



Динамика маркеров острой фазы воспаления и иммунологических показателей у больных РА на фоне терапии ТЦЗ.

Результаты измерения показателей представлены в виде медианы (Ме).

* $p < 0,05$ по сравнению с уровнем показателя до начала терапии ТЦЗ

нению с исходными данными к 8-й неделе применения ТЦЗ уровень СОЭ снижался в 7 раз у всех ответивших на терапию, а СРБ — в 100 раз у больных с хорошим ответом и в 50 раз у больных с удовлетворительным ответом.

На фоне лечения ТЦЗ достоверное уменьшение концентрации IgM РФ в сыворотках ответивших на терапию выявлено на 2, 4, 8-й неделях и составляло 34; 28 и 63% от исходного уровня (см. табл. 2, рисунок, г), при этом у 8% IgM РФ-позитивных больных РА произошла сероконверсия в IgM РФ-отрицательные результаты. Уровень IgA РФ снижался на 48 и 73% на 2-й и 8-й неделях терапии ТЦЗ у больных с хорошим эффектом и на 70% через 8 нед у больных с удовлетворительным эффектом (см. табл. 2, рисунок, д).

В обеих группах больных концентрация АЦЦП не менялась, в то время как уровень АМЦВ достоверно уменьшался на 60% через 4 и 8 нед после начала применения ТЦЗ (см. табл. 2, рисунок, е и ж).

Эффективность терапии ТЦЗ у больных РА в зависимости от исходных уровней серопозитивности по IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ представлена в табл. 3. Из табл. 3 следует, что у больных с высоко позитивными уровнями исследуемых аутоантител хороший и удовлетворительный ответы на ТЦЗ развивались примерно с одинаковой частотой (44–56%), в то время как негативные/низко позитивные результаты определения IgM/IgA РФ и АЦЦП чаще ассоциировались с хорошим эффектом ТЦЗ (у 63–75% больных).

До лечения ТЦЗ уровень ИЛ 6 в сыворотках у всех обследованных больных РА (182,2; 106,1–462,3 пг/мл) был значительно выше, чем у здоровых доноров (6,71; 3,46–12,8 пг/мл; $p < 0,001$). При этом у больных РА выявлена прямая корреляция базальных уровней ИЛ 6 и DAS 28 ($r = 0,445$; $p < 0,01$). Наряду с этим уровень ИЛ 6 при РА положительно коррелировал с концентрацией IgA РФ ($r = 0,386$; $p < 0,02$), АЦЦП ($r = 0,394$; $p < 0,02$) и АМЦВ ($r = 0,443$; $p < 0,02$). По сравнению с исходной концентрацией под влиянием терапии ТЦЗ уровень ИЛ 6 среди ответивших на лечение возрастал в 2,3 раза на 2-й неделе ($p < 0,01$) и снижался в 1,8 раза на 8-й неделе ($p < 0,01$) с его нормализацией у 5 из 34 больных РА (см. рисунок, з). Повышение уровня рИЛ-6Р (в 4,5–5,4 раза) у больных с хорошим и умеренным эффектом ТЦЗ регистрировалось со 2-й по 8-ю неделю применения препарата (см. рисунок, и).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что через 8 нед после начала терапии ТЦЗ у больных РА наряду с быстрым развитием клинического эффекта, оцениваемого по динамике индекса DAS 28, наблюдается значительное снижение лабораторных показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ), а также концентрации аутоантител (IgM/IgA РФ, АМЦВ) и ИЛ 6.

Наиболее существенное влияние ТЦЗ оказывал на уровни острофазовых маркеров воспаления, особенно СРБ. Стойкая нормализация сывороточной концентрации СРБ достигалась уже на 2-й неделе применения ТЦЗ и сохранялась в течение 8 нед. По данным других авторов, назначение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в качестве монопрепарата или в сочетании с БПВП также приводит к быстрому снижению уровня СРБ до нормальных значений через 2 нед после первой инфузии препарата, а начиная с 6-й или 10-й недели и по 24-ю неделю терапии ТЦЗ концентрация СРБ остается в пределах нормы, не превышая 3 мг/л [25, 26, 30–36]. В исследованиях OPTION, TOWARD, RADIATE и AMBITION, включавших более 2000 больных РА, показано, что изменение концентрации СРБ и других сывороточных биомаркеров (СОЭ, САА, ИЛ 6 и рИЛ-6Р) зависит от уровня и продолжительности циркуляции в крови ТЦЗ. Высокая экспозиция ТЦЗ сопровождается наибольшим снижением уровня СРБ, СОЭ, САА и увеличением концентрации ИЛ 6 и рИЛ-6Р в крови на 2-й неделе лечения препаратом [31–33].

N. Nishimoto и соавт. [27] продемонстрировали, что практически весь пул рИЛ-6Р циркулирует в виде иммунных комплексов с ТЦЗ, при этом уровень СРБ остается низким, а рИЛ-6Р — повышенным до тех пор, пока концентрация ТЦЗ в крови составляет > 1 мкг/мл. Было установлено увеличение концентрации рИЛ-6Р в 10 раз на 6-й неделе, ИЛ 6 — в 1,5 раза на 2-й неделе терапии ТЦЗ. По мнению авторов, повышение сывороточного уровня ИЛ 6 на фоне лечения ТЦЗ связано не с увеличением продукции данного цитокина, а с нарушением его клиренса, опосредуемым рИЛ-6Р, которые заблокированы ТЦЗ. Концентрация свободного ИЛ 6 при РА в течение всего времени лечения ТЦЗ четко отражает продукцию эндогенного ИЛ 6 и положительно коррелирует с истинной активностью заболевания. В частности, была обнаружена прямая корреляция базального уровня СРБ с

концентрацией ИЛ 6 до и после лечения ТЦЗ. В большинстве исследований прослеживалась четкая тенденция к снижению концентрации ИЛ 6 на 24-й неделе терапии ТЦЗ [32, 37]. Так, в исследовании SATORI у 52% больных РА, получавших ТЦЗ, отмечалась нормализация уровня ИЛ 6 в сыворотке крови, которая в 61% случаев ассоциировалась с достижением клинической ремиссии по индексу DAS 28 [37]. В нашей работе уровень ИЛ 6 до начала лечения положительно коррелировал с индексом DAS 28, а также ассоциировался с гиперпродукцией аутоантител (IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ). На фоне терапии ТЦЗ у пациентов с «хорошим» эффектом терапии уже на 8-й неделе после первой инфузии препарата происходило уменьшение медианы концентрации ИЛ 6 ниже ее базального

Таблица 3

Эффективность терапии ТЦЗ у больных РА в зависимости от уровней позитивности IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ

Уровень позитивности показателей	Хороший эффект, n (%)	Умеренный эффект или отсутствие эффекта, n (%)
IgM РФ:		
высоко позитивный (n=34)	17 (50)	17 (50)
негативный/низко позитивный (n=8)	6 (75)	2 (25)
IgA РА:		
высоко позитивный (n=27)	12 (44)	15 (56)
негативный/низко позитивный (n=7)	5 (71)	2 (29)
АЦЦП:		
высоко позитивный (n=34)	17 (50)	17 (50)
негативный/низко позитивный (n=8)	5 (63)	3 (37)
АМЦВ:		
высоко позитивный (n=27)	13 (48)	14 (52)
негативный/низко позитивный (n=7)	4 (57)	3 (43)

уровня, причем у 14,7% больных значения ИЛ-6 соответствовали норме. Вместе с тем повышение уровня рИЛ-6Р в сыворотках больных РА, получающих ТЦЗ, было менее выраженным по сравнению с результатами N. Nishimoto и соавт. [27].

Впервые получены данные о том, что терапия ТЦЗ в течение 8 нед приводит к уменьшению концентрации IgM/IgA РФ и АМЦВ у больных РА и не оказывает существенного влияния на титры АЦЦП. Особый интерес вызывают результаты, указывающие на более высокую эффек-

тивность ТЦЗ через 8 нед после назначения препарата у негативных/низкопозитивных по IgM/IgA РФ и АЦЦП больных РА, однако эти данные нуждаются в уточнении и проведении дополнительных исследований.

Таким образом, промежуточный анализ эффективности двух инфузий ТЦЗ через 2, 4 и 8 нед после начала терапии свидетельствует о способности ТЦЗ очень быстро индуцировать стойкую положительную динамику иммунновоспалительных маркеров у больных РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
2. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61.
3. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537–45.
4. Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:15–24.
5. Fonseca J.E., Santos M.J., Canha H., Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009;8:538–42.
6. Romano M., Polentarutti N., Fruscella P. et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315–25.
7. Lally F., Smith E., Filer A. et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthr Rheum* 2005;52:3460–9.
8. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
9. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Osteoclasts. Arthr Res Ther* 2007;9:203.
10. Kudo O., Sabokbar A., Pocock A. et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32:1–7.
11. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3):81–90.
12. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235–8.
13. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
14. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251–3.
15. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351–62.
16. Madhok R., Crilly A., Watson J., Capell H.A. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232–4.
17. Robak T., Gladalska A., Stepień H., Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Med Inflam* 1998;7:347–53.
18. Chung S.-J., Kwon Y.-J., Park M.-C. et al. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2011;52:113–20.
19. Okamoto H., Yamamura M., Morita Y. et al. The synovial expression and serum levels of interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1997;40:1096–105.
20. Houssiau F.A., Devogelaer J.P., van Damme J. et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthr Rheum* 1988;31:784–8.
21. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996;11:88–95.
22. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 2008;181:151–60.
23. Oldfield V., Dhillon S., Plosker G.L. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009;69:609–32.
24. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх* 2010;5:64–71.
25. Frey N., Grange S., Woodworth T. Relationship between serum concentration of the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab and C-reactive protein reduction in RA patients: 6 months data from a phase 3 study. *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl. 9):148–9.
26. Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthr Rheum* 2002;46:3143–50.
27. Nishimoto N., Terao K., Mima T. et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959–64.
28. Garnero P., Mareau E., Thompson T. et al. The anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab combined with methotrexate has beneficial effects on bone and cartilage metabolism in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase III 24-week randomized placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):178.
29. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Науч-практич ревматол* 2009;2:21–9.
30. Myers G.L., Rifai N., Tracy R.P. et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004;110:545–9.
31. Jones G., Gu J.R., Lowenstein M. et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: the ambition study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):89.
32. Levi M., Frey N., Grange S. et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):192.
33. Beaulieu A., McKay J., Pavelka K. et al. Treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab results in rapid improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: results from a pooled analysis of clinical trial data from option and toward. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):195.
34. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
35. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
36. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
37. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):90.

Поступила 13.01.2011

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ: ДИНАМИКА ЗА 12 ЛЕТ

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее популярным средством для купирования симптомов ревматоидного артрита (РА). Однако НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Учет факторов риска, назначение более безопасных НПВП и гастропротекторов позволяет снизить частоту осложнений со стороны ЖКТ. Эти методы профилактики широко используются в последние годы.

Цель — оценить динамику частоты патологии верхних отделов ЖКТ у больных РА за период 1995–1996 и 2008–2009 гг. и определить факторы, влияющие на эту динамику.

Материал и методы. Анализировались результаты эндоскопического исследования всех больных РА старше 18 лет, поступивших для лечения в клинику НИИР РАМН и прошедших эту процедуру в 1995–1996 гг. ($n=984$, группа 1) и 2008–2009 гг. ($n=1018$, группа 2). Пол и возраст больных в группах 1 и 2 не различались: 90,3 и 89,0% составляли женщины, средний возраст — $48,2 \pm 15,6$ и $44,1 \pm 16,3$ года. Все больные группы 1 и большинство (81,9%) пациентов группы 2 принимали НПВП. В 90-х годах XX в. все пациенты использовали неселективные НПВП (н-НПВП), через 12 лет 61,4% получали селективные НПВП (с-НПВП). Достоверно больше пациентов группы 2 принимали глюкокортикоиды (ГК) — 37,6 и 52,6% — и цитотоксические препараты — 21,3 и 56,5% ($p < 0,001$). Многие больные имели факторы риска: 18,7 и 20,9% — «язвенный» анамнез, 13,8 и 12,0% — возраст 65 лет и старше, 6,3% больных в группе 2 принимали низкие дозы аспирина (в группе 1 — неизвестно). 8,7% больных в группе 2 использовали ингибиторы протонной помпы (ИПП). В 90-х годах их использование для профилактики НПВП-гастропатии еще не практиковалось.

Результаты. Эндоскопические язвы у больных группы 1 были выявлены в 2,5 раза чаще, чем в группе 2: 15,3 и 6,5% ($p < 0,001$). Эта патология чаще выявлялась при наличии факторов риска. Так, среди больных групп 1 и 2, имевших «язвенный» анамнез, язвы были обнаружены у 33,2 и 12,7%, среди лиц старше 65 лет — у 20,5 и 9,7% соответственно. У больных группы 2, получавших аспирин, язвы возникали в 1,5 раза чаще, чем в целом по группе (9,7%). Во всех случаях различие было статистически достоверно ($p < 0,05$). Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у небольшого числа пациентов с РА. В группе 1 эрозивный эзофагит был отмечен лишь у 4 больных (0,4%), в группе 2 — у 21 больного (2,1%; $p = 0,038$).

Обсуждение. Частота НПВП-гастропатии при РА снизилась. Причиной этого являются более активная базисная терапия, позволяющая уменьшить потребность в НПВП, использование более безопасных НПВП — таких как ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид и «коксибы», а также применение ИПП. В то же время отмечается увеличение частоты осложнений со стороны пищевода. Эта тенденция требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, ревматоидный артрит, гастропатия

NSAID GASTROPATHY: CHANGES OVER 12 YEARS

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Andrei Evgenievich Karateev aekarateev@rambler.ru

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular medications to relieve the symptoms of rheumatoid arthritis (RA). However, NSAIDs can cause serious gastrointestinal, cardiovascular, and renal complications. To take into account risk factors and to use safer NSAIDs and gastroprotectors allow the frequency of gastrointestinal tract (GIT) complications to be reduced. These preventive methods have been extensively used in recent years.

Objective: to estimate the time course of changes in the incidence of upper GIT pathology in patients with RA in 1995–1996 and 2008–2009 and to identify the factors influencing these changes.

Subjects and methods. The results of endoscopic studies were analyzed in all RA patients aged over 18 years, who had been admitted to the Clinic of the Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, and undergone this procedure in 1995–1996 ($n = 984$; Group 1) and in 2008–2009 ($n = 1018$; Group 2). In Groups 1 and 2, the patients' gender and age did not differ: women were 90.3 and 89.0% and the mean age was 48.2 ± 15.6 and 44.1 ± 16.3 years, respectively. NSAIDs were taken by all the patients in Group 1 and most (81.9%) of those in Group 2. In the 1990s, all the patients used nonselective NSAIDs; following 12 years, 61.4% received selective NSAIDs. Significantly more patients in Group 2 took glucocorticoids (37.6 and 52.6%) and cytotoxic agents (21.3 and 56.5%) ($p < 0.001$). Many patients had risk factors: an ulcer history in 18.7 and 20.9%, age over 65 years in 13.8% and 12.0%, respectively; in Group 2, 6.3% of the patients took low-dose aspirin (unknown percent in Group 1). In Group 2, 8.7% of the patients used proton pump inhibitors (PPIs). In the 1990s, the latter were not used to prevent NSAID gastropathy yet.

Results. Endoscopic ulcers were found 2.5 times more frequently in Group 1 than in Group 2: 15.3 and 6.5%, respectively ($p < 0.001$). This pathology was detected more often in the presence of risk factors. For example, among Group 1 and 2 patients having an ulcer history, ulcers were identified in 33.2 and 12.7%; among the subjects over 65 years of age, these were in 20.5 and 9.7%, respectively. In Group 2 patients who had received aspirin, ulcers occurred 1.5 times more frequently than those in the whole group (9.7%). In all cases, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Erosive esophagitis was detected only in a small number of patients with RA. It was observed only in 4 (0.4%) and 21 (2.1%) patients in Group 1 and 2, respectively ($p = 0.038$).

Discussion. The rate of NSAID gastropathy in RA declined. This resulted from more active disease-modifying therapy that permitted a reduction in the need for NSAIDs, from the use of safer NSAIDs, such as aceclofenac, meloxicam, nimesulide, and coxibs, and from that of PPIs. At the same time, there was an increase in the frequency of esophageal complications. This trend requires further investigation.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatoid arthritis, gastropathy

Структура патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за последнее время существенно изменилась. Еще два десятилетия назад основной нозологической формой, связанной с этой областью человеческого организма, была «обычная» (ассоциированная с инфицированием *Helicobacter pylori*) язвенная болезнь. Лица, страдающие язвенной болезнью, составляли едва ли не большую часть контингента гастроэнтерологических отделений, а осложненные формы язв — кровотечения, перфорации и нарушения проходимости ЖКТ, возникающие вследствие рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки (ДПК), — нередко требовали хирургического вмешательства. Однако внедрение в клиническую практику H_2 -блокаторов, а затем ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также эрадикации *H. pylori* как стандарта противоязвенного лечения коренным образом изменило ситуацию. Мы видим, что язвенная болезнь как существенная медицинская и социальная проблема уходит в прошлое — сегодня это амбулаторное заболевание, лечение которого в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений, а осложнения *H. pylori*-ассоциированной язвы, по крайней мере в развитых странах, становятся редкостью.

В то же время отмечается отчетливый рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей вследствие негативного влияния различных классов лекарственных препаратов. Популяция стареет, и этот процесс неизбежно сопровождается увеличением числа лиц, страдающих хроническими заболеваниями и требующих активной терапии. Именно поэтому проблеме «лекарственной» патологии ЖКТ придается сегодня столь серьезное значение [1, 2].

Прежде всего речь идет о развитии осложненных язв и кровотечения, связанного с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — наиболее популярного и повсеместно используемого класса анальгетиков [3]. В середине 90-х годов прошлого века тревожные цифры статистики заставили говорить об «эпидемии» этой патологии. Было показано, что применение неселективных НПВП (н-НПВП) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ более чем в 4 раза; что частота подобных осложнений достигает 4% для регулярно принимающих НПВП, а суммарное число летальных исходов, обусловленных данной патологией, достигало 5–15 на 100 тыс. жителей в год [4–6].

Для решения проблемы профилактики НПВП-гастропатии, имеющей большое медицинское и социальное значение, был разработан комплекс мер. Он включает широкую образовательную программу для врачей основных специальностей, активно использующих в своей практике НПВП, объясняющую значение и природу данной патологии; рациональное и осторожное использование НПВП с учетом хорошо известных факторов риска («язвенный» анамнез, пожилой возраст, сопутствующий прием препаратов ацетилсалициловой кислоты — АСК); широкое внедрение в клиническую практику более безопасных селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) и эффективных «гастропротективных» препаратов (ИПП) [3, 5–8].

Вопрос, насколько эти методы являлись эффективными, представляет большой интерес. Судить об этом мы можем, используя многолетнюю статистику выявления

НПВП-гастропатии на основании опыта крупного медицинского учреждения, каким является НИИР РАМН. Это главный ревматологический центр России, в стационар которого ежегодно поступает более 5000 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, требующими активной терапии. Существенную часть составляют больные с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника, такими как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит и иные серонегативные спондилиты; большинство из них на момент поступления получают НПВП.

При наличии показаний, к которым, прежде всего, относятся клинические проявления патологии ЖКТ и серьезные факторы риска развития НПВП-гастропатии, пациенты проходят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС). Ежегодно в клинике нашего Института проводится около 1500 подобных процедур, информация о которых сохраняется в базе данных. Это позволяет оценить изменение характера патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов, регулярно принимавших НПВП, на протяжении существенно-го периода времени.

Наиболее простым и информативным объектом для подобного анализа представляется частота выявления язв верхних отделов ЖКТ. Это общепризнанный «суррогатный» маркер опасных осложнений, таких как кровотечение, четко отражающий повреждающее действие НПВП. При этом, для большей однородности исследуемого материала, следует учитывать развитие данной патологии у больных с определенной нозологической формой (например, РА). Больные с этим заболеванием очень часто используют НПВП и имеют различные факторы риска развития НПВП-гастропатии, а следовательно, являются целевой группой для проведения активной профилактики осложнений со стороны ЖКТ.

Целью нашего исследования являлось сравнение частоты, локализации и эндоскопических особенностей язв верхних отделов ЖКТ, возникавших у больных РА, в период 1995–1996 и 2008–2009 гг.

Материал и методы

Мы сравнили результаты ЭГДС у всех больных РА старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН и прошедших эту процедуру в 1995–1996 гг. (n=984, группа 1) и 2008–2009 гг. (n=1018, группа 2).

Основные демографические параметры исследуемых групп фактически не различались (см. таблицу). Как видно, большую часть из них составляли женщины среднего возраста. Все больные группы 1 и подавляющее большинство (81,9%) пациентов группы 2 регулярно принимали НПВП не менее 1 мес до проведения ЭГДС. Однако если в 90-х годах XX в. все пациенты использовали лишь н-НПВП (из них 70,4% — диклофенак), то спустя 10 лет 61,4% получали с-НПВП и лишь чуть более 1/3 принимали неселективные препараты (из них 69,7% — диклофенак). При этом достоверно больше пациентов группы 2 получали глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты.

В отношении стандартных факторов риска можно отметить следующее. Существенная часть больных в обеих группах (18,7 и 20,9%) имели «язвенный» анамнез — во многих случаях его наличие стало показанием для проведе-

*Демографические показатели
и противоревматическая терапия у больных
РА в исследуемых группах, абс. число (%)*

Показатели	1995–1996 гг.	2008–2009 гг.
Число больных	984	1018
Пол (Ж:М)	889 (90,3) : 95 (9,7)	906 (89,0) : 110 (11,0)
Средний возраст, годы	48,2±15,6	44,1±16,3
Пациенты 65 лет и старше	136 (13,8)	123 (12,1)
«Язвенный» анамнез	184 (18,7)	212 (20,9)
Без НПВП	—	174 (17,1)
н-НПВП	984 (100,0)	324 (38,6)
с-НПВП	—	518 (61,4)
Цитотоксические препараты	210 (21,3)	575 (56,5)
ГИБП	—	34 (3,4)
ГК	370 (37,6)	536 (52,6)
Низкие дозы аспирина	Не определялось	65 (6,3)
ИПП	—	88 (8,7)

ния эндоскопического исследования. Число больных пожилого возраста (65 лет и старше) в исследуемых группах оказалось примерно одинаковым — чуть более 10%. Вероятно, именно относительно небольшая доля пожилых пациентов определила факт редкого использования низких доз АСК — ее получали лишь 6,3% больных, прошедших эндоскопическое обследование в 2008–2009 гг. Число пациентов, принимавших низкие дозы АСК в 90-х годах XX в., к сожалению, осталось неизвестным.

Поскольку в середине 90-х годов прошлого века длительное использование ИПП в качестве профилактики НПВП-гастропатии в России еще не практиковалось, никто из больных группы 1 на момент проведения ЭГДС не получал этих препаратов. В то же время среди больных группы 2 их регулярно принимали 8,7% больных.

В описании эндоскопического исследования мы оценивали факт наличия язвы желудка или ДПК — дефекта внутренней стенки ЖКТ размером ≥ 5 мм и имеющего видимую глубину, их локализацию, размер и число (множественные язвы — более двух), а также выявление эрозивного эзофагита как наиболее частого осложнения ГЭРБ.

Средние значения количественных показателей в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных — критерий χ^2 и точный тест Фишера.

Результаты

Согласно полученным данным, эндоскопические язвы у больных группы 1 выявлялись почти в 2,5 раза чаще, чем в группе 2 (см. рисунок). Так, суммарное число больных с язвами в группе 1 составило 151 (15,3%), а в группе 2 — лишь 66 (6,5%); $p < 0,001$.

Локализация язв практически не различалась и была характерной для НПВП-гастропатии: в обеих группах преобладали язвы, локализованные в желудке (преимущественно антральный отдел) — 61,6 и 63,6% соответственно. Сочетанные язвы желудка и ДПК были выявлены у единичных больных — 6 и 3 соответственно, что составило в общей структуре язв 4,0 и 4,5%.

Наличие язв большого размера (≥ 10 мм) в общей структуре патологии ЖКТ у обследованных больных не изменилось — они были выявлены у 20,5 и 21,2% среди всех больных с этой патологией. В то же время множественные язвы в 2 раза чаще выявлялись в группе 1 — у 24 больных (15,9%), по сравнению с 5 (7,5%) в группе 2 ($p < 0,001$).

В обеих группах частота выявления язв четко зависела от наличия факторов риска. Так, у больных, имевших «язвенный» анамнез, они были обнаружены в 2 раза чаще, чем в целом по группам: 33,2% в группе 1 и 12,7% в группе 2 соответственно. Существенно чаще язвы возникали у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) — соответственно 20,5 и 9,7%. У больных группы 2, получавших низкие дозы АСК, язвы возникали в 1,5 раза чаще, чем в целом по группе — 9,7%. Во всех случаях различие было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Интересно, что существенной разницы в частоте эндоскопических язв у больных группы 2, получавших с-НПВП и н-НПВП, выявлено не было; на фоне приема селективных препаратов данная патология была выявлена у 6,8% больных, в то время как на «традиционных» — у 7,7% ($p = 0,124$).

Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у небольшого числа пациентов с РА. Тем не менее видна отчетливая динамика, указывающая на рост числа больных с данной патологией: так, в группе 1 эрозивный эзофагит был отмечен лишь у 4 больных (0,4%), в то время как в группе 2 — у 21 больного (2,1%); $p = 0,038$.

Обсуждение

Полученные нами данные отчетливо показывают благоприятную тенденцию, свидетельствующую о существенном снижении частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями. Ее причины достаточно очевидны — это более осторожное отношение к НПВП и активная профилактика НПВП-гастропатии.

Конечно, наши данные нельзя рассматривать как истинный «срез» современной популяции больных РА в России, ведь наблюдавшиеся нами пациенты, существенная часть из которых была представлена лицами с ранним РА, поступили в клинику НИИР именно с целью подбора адекватной базисной терапии. С другой стороны, факт направления на ЭГДС показывает наличие проблем со стороны ЖКТ, зачастую возникающих вследствие неправильного использования НПВП и несоблюдения стандартных методов профилактики лекарственных осложнений. Тем не менее даже на нашем материале можно видеть изменение основного подхода к терапии РА. Новая, агрессивная стратегия лечения этого заболевания связана с ранним назначением базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет добиться не только замедления аутоиммунного остеодеструктивного процесса, но и существенного симптоматического улучше-

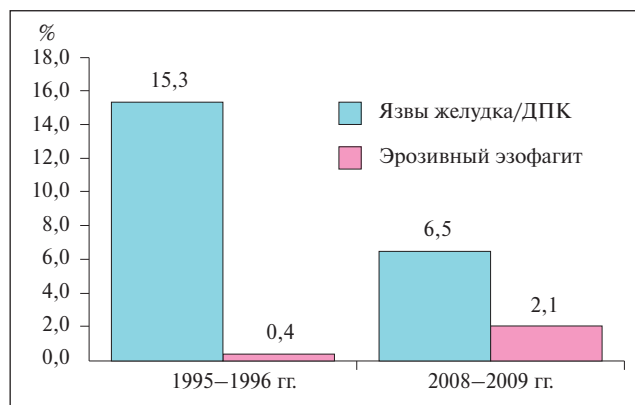
ния у большого числа пациентов [9]. Соответственно, потребность в использовании НПВП (или, по крайней мере, в использовании высоких доз этих препаратов) в значительной мере уменьшается. Мы можем видеть, что, по сравнению с серединой 90-х годов прошлого века, сегодня гораздо больше пациентов получают БПВП (преимущественно цитотоксические препараты), в том числе и в комбинации с ГИБП. Вероятно, этим определяется тот факт, что 17,1% обследованных в 2008–2009 гг. пациентов с РА уже не нуждается в регулярном приеме НПВП. Следовательно, исчезает сам «субстрат» для развития серьезных лекарственных осложнений со стороны ЖКТ.

Любопытно отметить, что существенное увеличение числа назначений ГК и цитотоксических препаратов, которые до сих пор в силу традиции частью врачей рассматриваются как потенциально опасные для ЖКТ, на самом деле никак не влияет на частоту эндоскопических язв. Совершенно очевидно обратное — на фоне широкого использования этих препаратов мы наблюдаем явное снижение частоты НПВП-гастропатии.

С другой стороны, важнейшим фактором, влияющим на снижение частоты НПВП-гастропатии, становится использование более безопасных с-НПВП. Правда, российские пациенты в основном используют так называемые преимущественно селективные НПВП, такие как нимесулид и мелоксикам. Хотя эти препараты, несомненно, лучше переносятся, чем «традиционные» НПВП, прежде всего столь популярные в России дешевые генерики диклофенака, доказательства их существенно большей безопасности в плане развития кровотечений из ЖКТ, и особенно эндоскопических язв, достаточно слабы [3]. Как показывают наши данные, в настоящее время существенная часть НПВП-индуцированных язв возникает именно на фоне приема нимесулида и мелоксикама. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ 2 (такие как целекоксиб), для которых низкий риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ четко доказан как в ходе масштабных рандомизированных клинических испытаний, так и эпидемиологических исследований, используются в нашей стране относительно нечасто. Так, среди больных группы 2 целекоксиб принимали лишь 4,3% больных. Тем не менее переход к применению любых с-НПВП сегодня должен рассматриваться как принципиальный шаг на пути решения проблемы НПВП-гастропатии.

Конечно, использование с-НПВП, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, представляет определенный риск в отношении развития кардиоваскулярных катастроф. В то же время учет соответствующих факторов риска и адекватная профилактика — в частности, применение низких доз АСК — позволяет существенно уменьшить опасность подобных осложнений [3].

Общую тенденцию к снижению риска развития НПВП-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ можно видеть в работах европейских и американских ученых. В частности, это показывает крупное американское эпидемиологическое исследование J. Fries и соавт. (2004), основанное на многолетнем наблюдении когорты, включающей более 5000 больных РА (база данных ARAMIS). Авторы отметили четкое снижение частоты НПВП-гастропатии начиная с середины 90-х годов прошлого и до начала нового века: с 2,1 до 1,2 эпизода на 100 пациенто-лет. Основной причиной этого благоприятного



Частота выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки и эрозивного эзофагита у больных РА

явления авторы считали учет факторов риска, широкое внедрение в клиническую практику с-НПВП и мощных гастропротекторов [10].

A. Lanas и соавт. (2009) оценили динамику патологии верхних отделов ЖКТ на основании данных 10 крупнейших клиник Испании. Согласно проведенному анализу, с 1996 по 2005 г. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза — с 87 до 47 на 100 тыс. жителей. Правда, за эти 10 лет существенно выросло число осложнений со стороны тонкой и толстой кишки — с 20 до 33 на 100 тыс. жителей [11].

Большой интерес представляет работа французских ученых, опубликованная в 2010 г. и представляющая собой анализ национальной базы данных CADEUS. В этой статистической системе имеются данные о 23 535 больных, принимавших «коксибы» (целекоксиб и рофекоксиб), и 22 919 больных, получавших н-НПВП. Авторы показали, что в настоящее время частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой, что, несомненно, является следствием образовательной работы и эффективной профилактики. Так, частота госпитализаций из-за проблем, связанных с ЖКТ, у лиц, регулярно принимавших с-НПВП, составила лишь 5,9 эпизода на 10 тыс. пациенто-лет. Любопытно, что при использовании н-НПВП подобные проблемы возникали еще реже — 3,3 эпизода на 10 тыс. больных в год. Как видно, в реальной практике последних лет частота НПВП-гастропатии оказывается намного ниже, чем заявленная ранее (1 эпизод на 100 пациенто-лет) [12].

Другим выводом, который можно сделать на основании наших данных, является несомненный рост частоты осложненной формы ГЭРБ у больных с ревматическими заболеваниями. Вероятно, здесь речь может идти об истинном увеличении количества больных с этой патологией — популяционной тенденции, отмеченной многими исследователями в России и других странах мира [13–15]. Обсуждение причин этого явления выходит за рамки нашей работы, тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время поражение пищевода у больных с ревматической патологией становится серьезной проблемой, по значению не уступающей проблеме НПВП-гастропатии. По нашим наблюдениям, симптомы, связанные с ГЭРБ (изжога, боли за грудиной и при глотании, отрыжка), в настоящее время стали одной из основных причин направления ревматологических больных на эндоскопическое исследование [16].

Очень важно, что многие противоревматические средства, и прежде всего НПВП, могут увеличивать риск развития ГЭРБ. Это демонстрирует, в частности, работа P. Ruzsniwski и соавт., представляющая собой анализ данных опроса 7259 жителей Франции. Среди опрошенных примерно 33% периодически или регулярно принимали НПВП. И у этого контингента достоверно чаще отмечались симптомы ГЭРБ — у 27%, в то время как среди лиц, не получавших НПВП и низкие дозы АСК, — у 19% ($p < 0,001$) [17]. При этом хорошо известно, что регулярный прием НПВП у больных, страдающих ГЭРБ, как минимум в 2 раза увеличи-

вает риск развития опасных осложнений, таких как кровотечение и формирование пептической стриктуры [18–20].

Несомненно, требуются дальнейшие исследования для изучения распространенности, клинических особенностей и факторов риска патологии пищевода, возникающей на фоне приема противоревматических препаратов. Однако уже сейчас на основании полученных данных мы можем говорить о необходимости учитывать при назначении НПВП не только стандартные факторы риска НПВП-гастропатии, но и наличие сопутствующего поражения пищевода, прежде всего ГЭРБ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003;180 с.
2. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38:527–36.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
4. Singh G. Recent consideration in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31–8.
5. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs — nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis* 2004;4:33–41.
6. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:147–56.
7. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62–6.
8. Scheiman J., Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther* 2010;32(4):667–77.
9. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Науч-практич ревматол* 2010;1:50–60.
10. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:2433–40.
11. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Polo-Tomas M. et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1633–41.
12. Laharie D., Droz-Perroteau C., Benichou J. et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):295–302.
13. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–14.
14. Fujiwara Y., Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44(6):518–34.
15. El-Serag H. Time trends of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):17–26.
16. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008;3:11–6.
17. Ruzsniwski P., Soufflet C., Barthelemy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1134–9.
18. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:58–61.
19. Kim S., Hunter J., Wo J. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999;29:32–4.
20. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1095–9.

Поступила 07.10.2010

Д.И. Абдулганиева¹, Н.Э. Белянская¹, Е.Л. Насонов²,¹Казанский государственный медицинский университет, Казань;²Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НПВП-ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Контакты: Диана Ильдаровна Абдулганиева Diana_s@mail.ru

Цель — оценка моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных ревматоидным артритом (РА) при приеме диклофенака натрия по данным 24-часовой pH-метрии и их взаимосвязи с клиническими проявлениями гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии).

Материал и методы. В исследуемую группу было включено 39 больных с диагнозом РА, 14 человек составили группу контроля. Всем включенным в исследование проводилось клиническое обследование, эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, суточное мониторирование pH желудка и пищевода («Гастроскан-24», НПО «Исток-Система», г. Фрязино).

Результаты и обсуждение. При сравнении 24-часовой внутрипищеводной и интрагастральной кислотности у больных РА и здоровых были выявлены различия показателей кислотности в ночное время. В группе больных РА было отмечено понижение кислотности в ночное время по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Полученные значения pH могут косвенно свидетельствовать о наличии дуоденогастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с РА. Анализ 24-часовых pH-грамм выявил, что сочетание гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов встречалось у 37% больных. Именно в этой группе у всех пациентов был отмечен клинический «перекрест» болевого и диспепсического синдромов ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленные нами нарушения моторики верхних отделов ЖКТ у больных РА, принимающих НПВП, могут играть значимую роль в развитии клинических проявлений НПВП-гастропатии, и, возможно, определенной группе больных необходимо проводить медикаментозную коррекцию симптомов, связанных с нарушением моторики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, 24-часовая pH-метрия, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта

AN ASSOCIATION OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF NSAID GASTROPATHY WITH UPPER GASTROINTESTINAL MOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.I. Abdulganiyeva¹, N.E. Belyanskaya¹, E.L. Nasonov²¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Diana Ildarovna Abdulganiyeva Diana_s@mail.ru

Objective: to evaluate upper gastrointestinal (GI) motor disorders in diclofenac sodium-treated patients with rheumatoid arthritis (RA), by using 24-hour pH-metry, and their association with the clinical manifestations of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (NSAID gastropathy).

Subjects and methods. A study group included 39 patients diagnosed as having RA, 14 subjects formed a control group. All the included subjects underwent a clinical examination, endoscopic studies of the esophagus, stomach, and duodenum, and 24-hour gastric and esophageal pH monitoring (Gastroskan-24, Istok-Sistema Research-and-Production Association, Fryazino, Moscow Region).

Results and discussion. Comparing the results of 24-hour intraesophageal and intragastric pH studies in RA patients and healthy individuals revealed differences in nocturnal acidity values. The RA group showed lower nocturnal pH values than the controls ($p < 0.05$). The obtained pH values may indirectly suggest that the RA patients have duodenogastroesophageal reflux. Analysis of 24-hour pH metric readings indicated the concurrence of gastroesophageal and duodenogastric refluxes in 37%. It is in this group that displayed a clinical decussation of pain and dyspeptic syndromes ($p < 0.05$).

Conclusion. The upper GI motor disorders found in the RA patients taking NSAIDs may play an important role in the development of clinical manifestations of NSAID gastropathy and, probably, a certain group of patients must undergo medical correction of the symptoms related to dysmotility.

Key words: rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 24-hour pH metry, gastrointestinal motor disorders

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются важным компонентом комплексной терапии ревматоидного артрита (РА). Именно в терапии ревматических заболеваний, в частности РА, НПВП используются длительно и в высоких дозах [1]. Постоянно принимают НПВП не менее 68,5% больных РА [2, 3]. Наиболее частой патологией, ассоциированной с приемом НПВП,

является поражение гастродуоденальной зоны — НПВП-гастропатия. Клинические проявления НПВП-гастропатии развиваются у 5–50% пациентов, принимающих НПВП [4–7].

Согласно общепризнанной концепции, центральным звеном патогенеза НПВП-гастропатий является блокада фермента циклооксигеназы 1, определяющей

синтез «цитопротективных» простагландинов (ПГ) [1, 8]. Уменьшение концентрации ПГ в слизистой оболочке приводит к существенному снижению ее защитного потенциала и способствует ее повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке [8]. Дополнительными факторами, связанными с действием НПВП, считаются коагуляционные и микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке, блокада NO-синтазы, разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях эпителиоцитов, ускорение клеточного апоптоза, нарушение процессов репарации и т. д. [4, 8]. Все это приводит к значительному снижению устойчивости слизистой оболочки, потенцирует ее повреждение под влиянием кислотно-пептического фактора и вызывает клинические проявления НПВП-гастропатии.

Определенное значение в возникновении клинических проявлений синдрома диспепсии может иметь действие НПВП на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. При использовании НПВП наблюдается двигательная дисфункция гастродуоденального комплекса [7, 10], что может вызывать застой содержимого желудка, тем самым провоцируя рефлюкс [8]. Одной из причин нарушения моторики верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП является компенсаторное повышение концентрации эндогенных простагландинов E2 и простаглицлина вследствие раздражающего действия НПВП на слизистую оболочку. В данном случае имеется сходство с побочным действием синтетических простагландинов (мизопростол) [11]. При РА могут наблюдаться нарушения моторики пищевода, обусловленные, вероятно, проявлением системности ревматоидного воспаления, в основе которого лежат иммунные нарушения, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции и снижению секреции оксида азота.

Целью нашего исследования являлась оценка моторных нарушений гастродуоденальной зоны у больных РА на фоне приема диклофенака натрия по данным 24-часовой рН-метрии, а также изучение их взаимосвязи с клиническими проявлениями НПВП-гастропатии.

Материал и методы

В основную группу были включены 39 больных РА (диагноз соответствовал критериям ACR 1987 г.), средний возраст составил $41,7 \pm 2,1$ года, средняя продолжительность заболевания — $8,1 \pm 1,1$ года. Все больные не менее 1 мес принимали диклофенак натрия (100–150 мг в сутки). Всем проводилось полное клиническое обследование, эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, суточное мониториро-

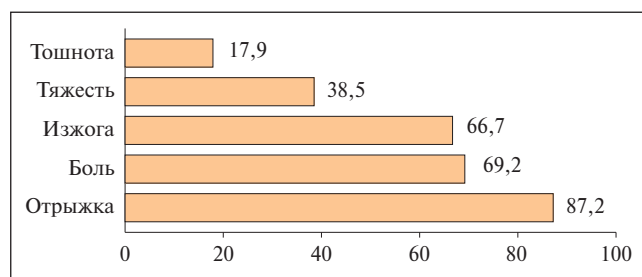


Рис. 1. Структура жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ у больных РА с НПВП-гастропатией

вание рН желудка и пищевода при помощи системы для длительного непрерывного мониторинга «Гастро-скан-24», (НПО «Исток-Система», г. Фрязино). Эндоскопические изменения, характерные для НПВП-гастропатии, оценивались по классификации F. Lanza [12] и выявлены у всех 39 пациентов. Изменения слизистой оболочки пищевода в виде гиперемии нижней трети наблюдались у 4 больных РА.

В контрольную группу были включены 14 практически здоровых добровольцев, у которых в анамнезе отсутствовали ревматические заболевания и заболевания ЖКТ, при проведении фиброгастродуоденоскопии слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта оценивалась как практически неизменная.

Каждый пациент подписывал бланк информированного согласия на участие в исследовании. Больные и здоровые были идентичны по возрасту.

Полученные данные обрабатывались на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0A. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергали при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного клинического обследования больных РА с НПВП-гастропатией выявлена высокая частота болевого и диспепсического синдромов (рис. 1).

Проведенный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных особенностей РА и диспепсического и абдоминального болевого синдромов показал, что наличие диспепсических жалоб и боли в эпигастриальной области не зависело от пола, возраста больных, а также длительности, активности, рентгенологической стадии заболевания и наличия ревматоидного фактора в сыворотке крови ($p > 0,05$).

Средние показатели 24-часовой интрагастральной кислотности у больных РА представлены в табл. 1.

При сравнении 24-часовой интрагастральной кислотности у больных РА и здоровых нами были выявлены различия показателей кислотности в ночное время (см. табл. 1). В контрольной группе происходило повы-

Таблица 1

Средние показатели 24-часовой интрагастральной кислотности у больных РА ($M \pm \delta$)

Значение рН	Больные РА (n=34)	Контроль (n=14)
Среднее в течение суток	$3,20 \pm 0,22$	$2,68 \pm 0,23$
В дневное время	$2,91 \pm 0,22$	$3,11 \pm 0,22$
В ночное время	$3,68 \pm 0,30^*$	$2,41 \pm 0,27^*$
В горизонтальном положении тела	$3,35 \pm 0,26$	$2,60 \pm 0,28$
В вертикальном положении тела	$3,04 \pm 0,20$	$2,89 \pm 0,21$
Минимальное	$0,70 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,07$
Максимальное	$8,56 \pm 0,16^{**}$	$7,44 \pm 0,19^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с дневными показателями, ** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

шение кислотообразования в ночные часы по сравнению с дневными — $2,41 \pm 0,27$ и $3,11 \pm 0,22$ соответственно ($p < 0,05$). В группе больных РА были отмечены противоположные изменения — понижение интрагастральной кислотности в ночное время до $3,68 \pm 0,30$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что положение тела не влияло на показатели кислотности как у больных РА, так и в группе контроля (см. табл. 1). Выявленные различия могут быть связаны с возникновением в ночные часы у пациентов с РА дуоденогастрального рефлюкса (ДГР).

Известно, что рН-метрия является косвенным методом оценки моторики верхних отделов ЖКТ, а увеличение уровня рН до 7,0 и выше в теле желудка свидетельствует о наличии и выраженности ДГР [13, 14].

При анализе 24-часовых рН-грамм в группе контроля ДГР выявлялся в 35,7% случаев (табл. 2). Однако он регистрировался только в ранние утренние часы, его средняя суточная длительность составила $53,4 \pm 6,44$ мин с последующим возвращением рН к исходному уровню перед завтраком. Полученные нами данные совпадают с феноменом повышения уровня рН вследствие возникновения ДГР в утренние часы, который был описан у здоровых и ранее [15].

У больных РА ДГР выявлялся в 67,7% случаев (см. табл. 2). В отличие от группы контроля, он чаще возникал в вечерние и ночные часы и его средняя продолжительность составляла $268,2 \pm 21,18$ мин ($p < 0,05$). Частота и длительность ДГР при РА были значительно выше, чем в контроле ($p < 0,05$).

На рис. 2 представлена 24-часовая рН-грамма тела желудка больной Т. с болевым и диспепсическим синдромами, на которой стрелками показан ДГР, возникающий в ночное время. Общая продолжительность эпизодов ДГР составила ≥ 4 ч, средний уровень рН в дневное время — 1,8, в ночное — 6,1.

При изучении показателей 24-часовой внутрипищеводной кислотности у больных РА и здоровых нами также были выявлены различия (табл. 3).

Максимальные значения внутрипищеводной кислотности у пациентов с РА и здоровых в течение суток составили $8,76 \pm 0,14$ и $7,96 \pm 0,20$ соответственно ($p < 0,05$). При РА наблюдалось понижение рН в ночное время $6,19 \pm 0,13$ по сравнению с $5,90 \pm 0,16$ в группе контроля ($p < 0,05$). Это может косвенно свидетельствовать о наличии ДГР у пациентов с РА, вероятно, вследствие ослабления тонуса нижнего пищевого сфинктера и нарушения антродуоденальной моторики.

Показатели DeMeester, характеризующие наличие и выраженность гастроэзофагеальных рефлюксов у больных РА, отражены в табл. 4.

Полученные результаты показали, что в группе больных РА имелись отклонения показателей DeMeester от нормальных значений. Особенно ярко это прослеживалось в отношении таких показателей, как общее время с рН < 4 , время с рН < 4 лежа, число рефлюксов, длящихся дольше 5 мин.

На рис. 3 представлены 24-часовые рН-граммы пищевода и тела желудка больной С., 25 лет, с диагнозом РА.

Как видно на рис. 3, у пациентки С. имелось наличие ДГР и гастроэзофагеального рефлюкса, при этом средняя продолжительность ДГР составила не менее 5 ч. Было отмечено повышение таких показателей

Таблица 2

Характеристика ДГР у больных РА

Показатель	Больные РА	Контроль
Частота ДГР, n (%)	23 (67,7)*	5 (35,7)
Длительность ДГР, мин	$268,2 \pm 21,18^*$	$53,4 \pm 6,44$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

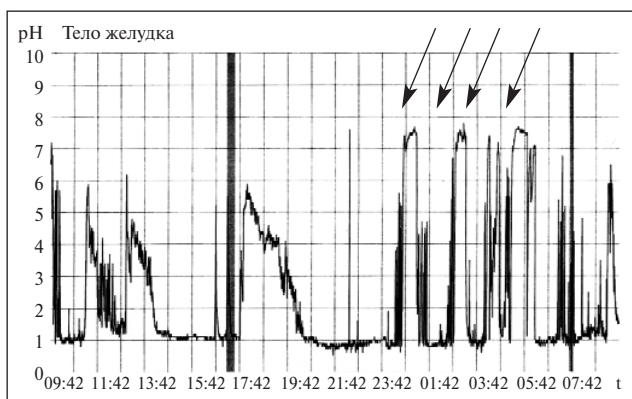


Рис. 2. 24-часовая рН-грамма тела желудка больной Т., 57 лет, с РА (стрелками указаны пики, соответствующие ДГР)

Таблица 3

Показатели 24-часовой внутрипищеводной кислотности у больных РА

Значение рН	Больные РА (n=34)	Контроль (n=14)
Среднее в течение суток	$5,89 \pm 0,13$	$5,84 \pm 0,13$
В дневное время	$5,71 \pm 0,14$	$5,90 \pm 0,14$
В ночное время	$6,19 \pm 0,13^*$	$5,90 \pm 0,16$
В горизонтальном положении тела	$5,97 \pm 0,15$	$5,89 \pm 0,15$
В вертикальном положении тела	$5,80 \pm 0,12$	$5,79 \pm 0,18$
Минимальное	$1,29 \pm 0,14$	$0,84 \pm 0,12$
Максимальное	$8,76 \pm 0,14^{**}$	$7,96 \pm 0,20$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с дневным рН; ** — $p < 0,05$ — по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

Показатели DeMeester у больных РА ($M \pm \delta$)

Показатели	Больные РА (n=34)	Норма
Время с рН < 4 , общее, %	$6,93 \pm 1,82$	$< 4,5$
Время с рН < 4 , стоя, %	$8,52 \pm 2,04$	$< 8,4$
Время с рН < 4 , лежа, %	$5,82 \pm 1,91$	$< 3,5$
Число рефлюксов с рН < 4	$29,58 \pm 5,50$	$< 46,9$
Число рефлюксов дольше 5 мин	$3,91 \pm 1,05$	$< 3,5$
Самый длительный рефлюкс, мин	$17,79 \pm 4,35$	$< 19 \text{ мин } 48 \text{ с}$

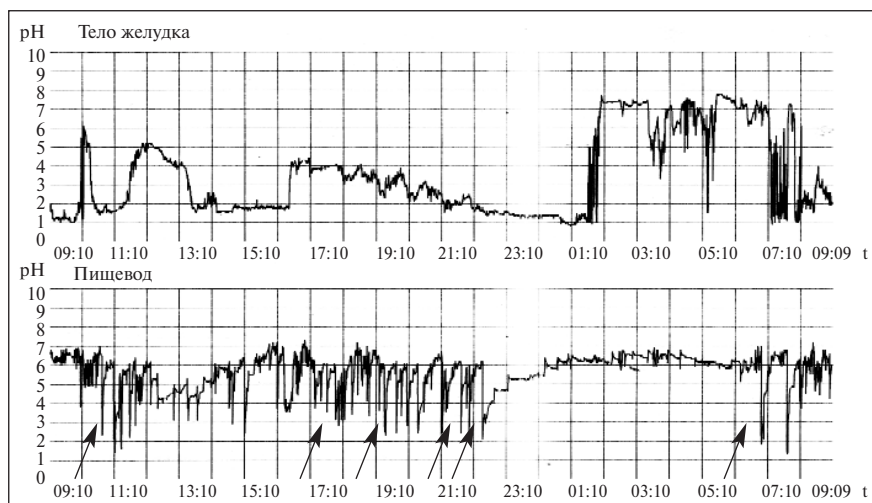


Рис. 3. 24-часовые рН-граммы пищевода и тела желудка больной С., 25 лет (стрелками указаны пики, соответствующие гастроэзофагеальным рефлюксам)

DeMeester, как общее время с $\text{pH} < 4$, время «лежа» с $\text{pH} < 4$, общее число гастроэзофагеальных рефлюксов в дневное время. Таким образом, у больной С. с клинической картиной эпигастрии и диспепсии наблюдалось нарушение как гастродуоденальной, так и гастроэзофагеальной моторики.

При анализе клинических симптомов НПВП-гастропатии нами была выявлена прямая корреляционная зависимость между наличием таких кислотозависимых симптомов, как боль в эпигастрии и изжога ($p < 0,05$),

Именно в этой группе у всех пациентов был отмечен клинический «перекрест» болевого и диспепсического синдромов ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленные нами нарушения моторики верхних отделов ЖКТ у больных РА, принимающих НПВП, могут играть значимую роль в развитии клинических проявлений НПВП-гастропатии, и, возможно, определенной группе больных необходимо проводить медикаментозную коррекцию симптомов, связанных с нарушением моторики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А.Е. НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: современное состояние проблемы — <http://medi.ru/doc>
2. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин мед 2008;2:8–14.
3. Alonso-Ruiz A., Pijoan J., Ansuategui E. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. BMC Musculoskelet Disord 2008;9:52.
4. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself. Physiol Rev 2008;88:1547–65.
5. Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. Gastroenterol Clin North Am 2010;39(3):433–64.
6. Lanis A. A review of the gastrointestinal safety data — a gastroenterologist's perspective. Rheumatology (Oxford) 2010;49:3–10.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин мед 2000;3:4–10 (ч. 1);4:4–9 (ч. 2).
8. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Под ред. А.Е. Каратеева. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
9. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные НПВП: патогенез, профилактика и лечение. Consilium medicum 2005;1(прил.):3–6.
10. Bassotti G., Bucaneve G., Furno P. Double-blind, placebo-controlled study on effect of diclofenac sodium and indometacin on post-prandial gastric motility in men. Dig Dis Sci 1998;43:1172–6.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты и верхние отделы желудочно-кишечного тракта: патология, не связанная с развитием язв и эрозий. Рус мед журн 2002;10(28):28–30.
12. Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other non-steroidal anti-inflammatory agents. Am J Med 1984;77:19–24.
13. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Компьютерная рН-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода: Метод. рекомендации №15. М.: Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2001;40 с.
14. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Раки-тин Б.В. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. Под ред акад. РАМН Ф.И. Комарова. М., 2005;208 с.

Поступила 11.04.2011