

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГАПТОГЛОБИНА

Шодикулова Г.З., Пулатов У.С.

РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛЛАРДА ГАПТОГЛОБИН ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИГА БОҒЛИҚ ҲОЛДА ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Шодикулова Г.З., Пулатов У.С.

EFFICIENCY EVALUATION OF TREATMENTS PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY DEPENDENCE OF CLINIC COURSE AND GENETIC POLYMORPHISM OF HAPTOGLOBINS

Shodikulova G.Z., Pulatov U.S.

Самаркандский государственный медицинский институт

Мақсад: ревматоидли артритни (РА) даволаш самарадорлигини унинг клиник кечиши ва гаптоглобиннинг (Нр) генетик полиморфизмига боғлиқлигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотлар 16 ёшдан то 75 ёшгача бўлган 128 РА билан касалланган беморлар олиб борилган. Улар 3 гуруҳга бўлинган: 1-чи гуруҳдаги 43 беморлар нимесулид билан даволанган, 2-чи гуруҳдаги 41 беморлар ациклофенак (аэртал) қабул қилган, 3-чи гуруҳдаги 44 беморларга диклофенак стандарт дозаларда берилган. Даволаш натижаларини баҳолаш Россия ТФА Ревматология ИТИ мезонлари асосида олиб борилган. Нр турлари электрофорез усулида ажратилган. Олинган натижаларнинг статистик ишлови StatGraf (2005) программаси асосида ўтказилган. **Натижалар:** текширув натижалари шуни кўрсатдики, ревматоидли артрит (РА) ни даволаш самарадорлиги генетик факторлар, яъни гаптоглобин ва қон гуруҳига боғлиқдир. Даволанган беморлар гуруҳида Нр1-1 фенотипга мансуб шахслар орасида даволаш самарадорлиги энг юқори ва Нр2-2, айниқса, А(II) қон гуруҳи бирга келганда пастлиги аниқланди. РА даволашда нимесулидни қўллаш Нр1-1 фенотипли беморларда, ациклофенак эса Нр 2-2 фенотипли беморларда самарадорлиги юқори бўлган. **Хулоса:** РА даволаш самарадорлиги гаптоглобин фенотипи ва қон гуруҳи генетик омилларига боғлиқ.

Калит сўзлар: ревматоидли артрит, гаптоглобин фенотипи, нимесулид, ациклофенак, диклофенак, даволаш самарадорлиги.

Objective: To study the effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis (RA) depending on the clinical course and genetic polymorphism of haptoglobin. **Material and methods:** 128 patients diagnosed with RA between the ages of 16 and 75 were examined and divided into 3 groups. The 1st group included 43 patients who received the drug nimesulid, the 2nd group consisted of 41 patients taking the drug acyclofenarac (aertal), the 3rd group included 44 patients who took the drug diclofenack in the standard dosage. Evaluation of the results of treatment of patients was carried out according to the criteria of the Institute of Rheumatology of Russia. Identification of the Hp subtypes was carried out by the method of electrophoresis. The digital material is processed using StatGraf software packages (2005). **Results:** Researches shown that, effectiveness of treatments dependence from that genetics factors, like haptoglobin and blood group. Effectives of treatments was high of patients with Hp1-1 phenotypes and low was of patients with Hp2-2, actually of patients with A(II) blood group. The use of NSAIDs has shown that nimesulide therapy has a higher efficacy in patients with the Hp1-1 phenotype, and acyclofenac in patients with Hp2-2. **Conclusion:** The effectiveness of RA treatment depends on genetic factors such as haptoglobin and blood group.

Key words: rheumatoid arthritis, haptoglobin phenotypes, NSAID, acyclofenac.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание еще неизвестной этиологии с распространенностью около 1% среди населения земного шара, приводящее к прогрессирующим деформациям суставов вследствие разрушения хряща и эрозии кости. Течение болезни довольно изменчиво; однако около у 10% пациентов прогрессирующее заболевание приводит к выраженным деформациям суставов и инвалидности [4,8,10].

Лечение больных РА является одной из сложных проблем современной медицины. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60-90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становятся полными инвалидами [1,5-7]. У больных РА средняя продолжительность жизни сокращается на 3-7 лет, и показатель выживаемости больных приравнивается

к выживаемости больных с лимфогранулематозом, инсулинзависимым сахарным диабетом и атеросклеротическим поражением коронарных артерий [8,10,14]. Способ лечения зависит от формы РА, степени активности воспалительного процесса, стадии заболевания, быстроты прогрессирования РА, возраста больного и сопутствующих заболеваний [4,9,12]. При подборе метода лечения у больных РА предусматривается снижение активности патологического процесса, интенсивности боли, применение длительно действующих базисных препаратов и проведение физиотерапевтической терапии.

Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины [11]. Одним из таких белков, отражающих фенотипиче-

скую принадлежность, является гаптоглобин (Hr), представляющий собой тетрамерный гликопротеин плазмы, синтезируемый в основном в печени [2,3]. У человека Hr характеризуется молекулярной гетерогенностью, обусловленной генетическим полиморфизмом. Выделяют 3 основных фенотипа Hr: Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2. Возможность четкого определения типов Hr, постоянство их в течение жизни и наследование в строгом соответствии с менделевским распределением стали основанием для его использования в качестве генетического маркера [2,3]. По мнению авторов, установление роли различных фенотипов Hr при наиболее распространенных заболеваниях являются перспективными как в научном, так и в практическом отношении, в частности для оценки эффективности фармакотерапии.

Цель исследования

Изучение эффективности лечения РА в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина.

Материал и методы

Обследованы 128 больных (101 женщина и 27 мужчин) с достоверным диагнозом РА (критерии ассоциации Американских ревматологов) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст – 54,8±1,5 года). Характеристика клинических проявлений, активности и стадии заболевания осуществлялась на основании критериев Института ревматологии РАМН [9]. Давность РА колебалась от 1-го года до 35 лет (в среднем 8,6±0,7 года). У всех больных было полиартикулярное поражение и серопозитивная форма заболевания. Минимальная степень активности зарегистрирована у 12 (9,4%) больных, средняя – у 79 (61,7%), высокая – у 37 (28,9%). Нарушение функции суставов было выявлено у всех больных: у 67 (52,3%) – II степени, у 61 (47,7%) – III.

Противовоспалительная терапия больных РА проводилась нестероидными (НПВП) и стероидными противовоспалительными препаратами (ГКС). В зависимости от НПВП больные были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены 43 больных, получавших нимесулид, 2-ю группу составил 41 больной, принимавший ациклофенак (аэртал), в 3-ю группу вошли 44 больных, принимавших диклофенак в стандартной дозировке. Результаты лечения оценивали по критериям НИИ ревматологии АМН России [9]. При этом учитывались общее состояние больных, состояние двигательной активности суставов, изменение суставного синдрома и лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ, фибриноген и др.). Эффект лечения обозначался как хороший (4-5б), удовлетворительный (3б) и неудовлетворительный (2б). Эффект лечения оценивался в каждой группе отдельно в зависимости от фенотипа гаптоглобина (Hr).

Идентификацию подтипов Hr проводили методом электрофореза, количественное определение – риваноловым методом. Статистическая обработка цифровых данных была проведена на компьютере Pentium IV с использованием программных пакетов Stat Graf (2005).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе получавших НПВП нимесил наиболее выраженное положительное действие на регресс клинической симптоматики отмечался у больных с Hr1-1 и Hr2-1 фенотипами, тогда как у больных с фенотипом Hr2-2 это положительный эффект был менее отчетливым. Так, утренняя скованность у больных с Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 фенотипами в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,1 и 2 раза, болевой индекс – в 1,9; 2,2 и 1,8 раза, суставной индекс – в 2,5; 2,2 и 2 раза, индекс П.Ли – в 2,3; 2,1 и 2 раза. Это приводило к увеличению манипуляционной способности кистей (МСК) соответственно в 1,22; 1,31 и 1,43 раза.

Эффективность НПВП ациклофенака была выше, чем нимесила, причем более эффективным он оказался у больных РА с Hr2-2 фенотипом. Так, у больных РА с фенотипами Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 утренняя скованность в процессе лечения сократилась соответственно в 2,5; 2,15 и 2,17 раза, болевой индекс – в 2,12; 2,55 и 2,56 раза, суставной индекс – в 2,28, 2,1 и 2,76 раза и индекс П.Ли – в 2,16, 2,06 и 3,19. Это приводило к увеличению манипуляционной способности кистей соответственно в 1,31; 1,34 и 1,57 раза.

Диклофенак занимал промежуточное положение и оказывал одинаковый эффект независимо от фенотипа гаптоглобина. Так, утренняя скованность у больных РА с фенотипами Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,05 и 2,02 раза, болевой индекс – в 2; 2,04 и 2,23 раза, суставной индекс – в 2,03; 2,24 и 2,34 раза, индекс П.Ли – в 2,6; 2,14, и 2,12 раза, что приводило к увеличению МСК в 1,23, 1,33 и 1,22 раза.

Как видно из полученных данных, эффективность различных классов НПВП зависела от фенотипа гаптоглобина, что необходимо учитывать при выборе фармакотерапии у больных РА. На наш взгляд, следует ограничить прием нимесила у больных с Hr2-2 фенотипом. Данной группе целесообразно назначение ациклофенака или диклофенака. Все НПВП оказывали приблизительно одинаковое действие у больных с Hr1-1 и Hr2-1 фенотипами.

Следует отметить, что регрессия клинических синдромов зависела не только от фенотипа гаптоглобина, но и от принадлежности к группе крови. Ранее нами было показано, что более тяжелое течение наблюдается при сочетании Hr2-2 и А(II) группы крови. Оценка эффективности трех групп препаратов показала высокую эффективность у больных с группой крови 0(I) и слабую у больных, имеющих вторую группу крови. Так, динамика утренней скованности, болевого и суставного синдромов характеризовалась медленным снижением и сохранялась в течение длительного времени, причем более эффективной для данной категории больных была комбинация гормонов в сочетании с ациклофенаком, тогда как остальные группы препаратов оказались несколько слабее. Несмотря на проводимую комплексную терапию, индекс П.Ли сохранялся высоким, а МСК – низким. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учёта генетических

факторов, в частности группы крови, в индивидуализации лечебной тактики, тем более данный показатель имеется в анкетных данных больных и не требует дополнительных затрат.

Подтверждение этому является положительная динамика лабораторных показателей, в частности белков острой фазы. Так, в группе получавших НПВП нимесил в большей степени положительное действие на лабораторные показатели отмечалось у больных с Нр1-1 и Нр2-1 фенотипами, тогда как у больных с фенотипом Нр2-2 это проявлялось в меньшей степени. Так, у пациентов 1-й группы с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 уровень СРБ снизился соответственно в 1,66; 1,4 и 1,39 раза, содержание гаптоглобина также достоверно уменьшилось в 1,22; 1,36 и 1,21 раза. Соответственно СОЭ уменьшилась в 1,38, 1,33 и 1,23 раза. Следовательно, назначение нимесила более выражено снижает белки острой фазы в сыворотке крови у больных с фенотипом Нр1-1 и в меньшей степени с Нр2-2. Причем, полученные результаты в определенной степени совпадают с динамикой уменьшения клинических проявлений РА.

Более выраженный эффект оказывал ациклофенак, включенный в комплекс лечебных мероприятий у больных РА. Так, у больных с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 содержание СРБ снизилось соответственно в 1,73; 1,68 и 2,43 раза, уровень гаптоглобина – в 1,67; 1,65 и 2,53 раза. Это проявлялось заметным замедлением СОЭ: в 1,59; 1,39 и 1,63 раза. Как видно из полученных данных, в плане снижения уровня белков острой фазы в сыворотке крови более целесообразно применение ациклофенака. При этом положительная динамика наблюдалась у во всех группах выше, чем при применении нимесила, особенно четко проявляясь у больных с фенотипом Нр2-2, что соответствовало динамике уменьшения клинических проявлений.

У пациентов 3-й группы с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 фармакотерапия с включением золотого стандарта НПВП диклофенака способствовала снижению содержания СРБ в сыворотке крови соответственно в 1,47; 1,28 и 1,33 раза, при этом уровень гаптоглобина также достоверно снизился в 1,3; 1,18 и 1,22 раза, СОЭ – в 1,54; 1,39 и 1,46. Как видно из полученных данных, наиболее эффективен в плане снижения содержания белков острой фазы и СОЭ оказался препарат диклофенак.

Проведенные исследования показали более высокую эффективность нимесулида у больных с фенотипом Нр1-1, ациклофенака – у больных с фенотипом Нр2-2 и одинаковую при всех фенотипах при назначении диклофенака. Так, больных с фенотипом Нр1-1, леченных нимесулидом, было 10. В процессе лечения хорошие результаты получены у 60%, удовлетворительные и неудовлетворительные – по 20%. Фенотип Нр2-1 отмечался у 17 больных. При выписке из стационара хорошие результаты были у 25%, удовлетворительные – у 50%, неудовлетворительные – у 25%. Фенотип Нр2-2 имел место у 16 больных, получавших нимесулид. У наблюдался слабый эффект. Так, хороший результат достигнут лишь у 12,5%, удовлетворительный – у 37,5%, неудовлет-

ворительный – у 50%, то есть у половины больных. Следовательно, можно предположить, что назначение нимесулида целесообразно у больных с Нр1-1, и необходимо воздержаться от его использования у больных Нр2-2.

Из 41 больного, получавшего ациклофенак, фенотип Нр1-1 был у 9. Хорошие результаты отмечались у 66,7%, удовлетворительные – у 33,3%, неудовлетворительных результатов не было. Из 16 больных с фенотипом Нр2-1 хорошие результаты получены у 62,5%, удовлетворительные – у 37,5%. Из 16 больных с фенотипом Нр2-2 хорошие результаты наблюдались у 75%, удовлетворительные – у 25%. Следует отметить, что неудовлетворительных результатов при применении ациклофенака не было ни в одной группе. Следовательно, ациклофенак оказался более эффективным НПВП у больных РА, чем нимесулид, причем его эффективность во всех группах преобладала, более четко это проявлялось у больных с фенотипом Нр2-2.

Диклофенак получали 44 больных с РА, у 10 из которых был фенотип Нр1-1. Эффективность лечения у больных этой группы была высокой. Хорошие результаты получены у 60%, удовлетворительные – у 40%, неудовлетворительных результатов не было. У 18 больных был выявлен фенотип Нр2-1. Из этой группы хороший результат отмечался лишь у 33,3% больных, удовлетворительный – у 55,6%, неудовлетворительный – у 11,1%. Из 16 больных с фенотипом Нр2-2, получавших диклофенак, у 37,5% был получен хороший результат, удовлетворительный – у 50%, неудовлетворительный – у 12,5%. Следовательно, диклофенак по своей эффективности занимает промежуточное положение между ациклофенаком и нимесулидом. Его эффективность выше у больных с фенотипом Нр1-1 и ниже при наличии фенотипов Нр2-1 и Нр2-2.

Следует отметить, что эффективность лечения РА зависела также от группы крови больных и ее сочетания с фенотипами гаптоглобина. Более высокие, хорошие и удовлетворительные результаты отмечались у больных с первой группой крови. Слабая эффективность была характерна для больных со второй группой крови, особенно в сочетании с фенотипом Нр2-2.

Таким образом, НПВП, ГКС, базисные средства в терапии РА способствуют уменьшению степени поражения суставов, улучшению объема движений в суставах и качества жизни больных. Эффективность лечения зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин и группа крови. Эффективность лечения была высокой у больных с фенотипом Нр1-1 и низкая при наличии Нр2-2, особенно в сочетании со А(II) группой крови. Все использованные нами препараты существенно снижали выраженность клинических симптомов и улучшали лабораторные показатели. Особенно четко это проявлялось у больных, получавших ациклофенак, действие нимесулида оказалось более слабым. Применение НПВП ациклофенака при лечении больных РА открывает новые перспективы. По противовоспалительному эффекту этот препарат не уступает другим НПВП. Ациклофенак особенно эффективен у больных с фе-

нотипом Нр2-2, когда заболевание имеет более тяжелое течение.

Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризующей его генетическим статусом. У человека локус Нр является полиморфным, с двумя кодоминантными аллелями (Нр1 и Нр2), которые дают три различных фенотипа – Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2. Соответствующие белки имеют структурные и функциональные различия, которые оказывают влияние на развитие, характер течения и исход ряда заболеваний [2,3]. Полученные нами результаты, видимо, связаны в разной степени с иммуномодулирующими свойствами Нр, так как, согласно данным литературы, более выраженной иммунологический ответ на вакцинацию имели лица с фенотипами Нр1-1 и Нр2-1 [2]. При наличии фенотипа Нр1-1 образуется гораздо больше интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10 в сравнении с принадлежностью к фенотипу Нр2-2, и высвобождение этих цитокинов происходит с участием рецепторов макрофагов CD163 [2,13].

Следовательно, для эффективного лечения необходимо индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакторной патологией. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины. Определение фенотипа Нр может помочь в прогнозе болезни и позволит улучшить результаты лечения пациентов.

Выводы

1. Установлена более высокая эффективность нимесулида у больных Нр1-1, ациклофенака – у больных Нр2-2 и одинаковая при всех фенотипах при назначении диклофенака.

2. У больных с Нр2-2 фенотипом следует ограничить прием нимесила. Этим лицам целесообразно назначение ациклофенака или диклофенака.

3. Ациклофенак оказался более эффективным НПВП у больных РА, чем нимесулид, причем его эффективность во всех группах преобладала, более четко проявляясь у больных с фенотипом Нр2-2.

4. Диклофенак по своей эффективности занимает промежуточное положение между ациклофенаком и нимесулидом. Его эффективность выше у больных с фенотипом Нр1-1 и ниже при Нр2-1 и Нр2-2.

Литература

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – №1. – С. 79-84.

2. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина – биологические маркеры бронхиальной астмы // Мед. новости. – 2017. – №3. – Р. 53-57.

3. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина – биологические маркеры бронхиальной астмы // Междунар. обзоры: клин. практ. и здоровье. – 2017. – №1. – С. 47-59.

4. Горячева Д.В., Исаева Б.Г., Кулембаева А.Б. и др. Серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит: особенности патогенеза, клиники и лечения генно-инженерными биологическими препаратами // Медицина (Алматы). – 2018. – №3 (189). – С. 122-126.

5. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Куслев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможной терапии // Тер. арх. – 2016. – Т. 88, №5. – С. 107-112.

6. Князева Л.И., Мещерина Н.С., Князева Л.А. и др. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите // Успехи соврем. естествознания. – 2015. – №2. – С. 63-67.

7. Комарова Е.Б. Взаимосвязи факторов роста с клинико-лабораторными показателями при ревматоидном артрите // Мед. журн Западного Казахстана. – 2015. – №1. – С. 13-15.

8. Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Панченкова Л.А. и др. Ревматоидный артрит: Учеб.-метод. пособие по госпитальной терапии. – М., 2013. – 78 с.

9. Насонов Е.Л. Ревматология: Рос. клин. рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

10. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины // Тер. арх. – 2012. – №5. – С. 5-9.

11. Пальцев М. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – №1. – С. 12-17.

12. Corrado A., Di Bello V., d'Onofrio F. et al. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 30, №3. – P. 302-307.

13. Hashimoto M., Fujii T., Hamaguchi M. et al. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis // PLoS One. – 2014. – Vol. 30, №9 (5). – P. e98202.

14. Nona T. Colburn. Review of Rheumatology. – L.: Springer-Verlag London Ltd, 2012. – 729 p.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГАПТОГЛОБИНА

Шодиккулова Г.З., Пулатов У.С.

Цель: изучение эффективности лечения ревматоидного артрита (РА) в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина. **Материал и методы:** обследованы 128 больных с диагнозом РА в возрасте от 16 до 75 лет, которых разделили на 3 группы. В 1-ю группу были включены 43 больных, получавших нимесулид, 2-ю группу составил 41 больной, принимавший ациклофенак (азртал), в 3-ю группу вошли 44 больных, принимавших диклофенак в стандартной дозировке. Идентификацию подтипов Нр проводили методом электрофореза. **Результаты:** эффективность лечения РА зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин (Нр) и группа крови. Эффективность лечения была высокая у больных с фенотипом Нр1-1 и низкая при наличии Нр2-2, особенно в сочетании со А(II) группой крови. Применение нимесулида в терапии РА эффективнее у больных с фенотипом Нр1-1, ациклофенака у больных с Нр2-2. **Выводы:** эффективность лечения РА зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин и группа крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фенотипы гаптоглобина, нимесил, ациклофенак, диклофенак, эффективность лечения.