

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гайнетдинова А.Н.¹, Абдулганиева Д.И.¹, Залялютдинова Л.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, Казань, e-mail: alsu.doc@mail.ru

В статье представлены результаты оценки эффективности отечественной тиоктовой кислоты (ТК) в комплексном лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА). Было обследовано 60 пациентов с достоверным диагнозом РА, разделенных на 2 группы, в стандартную терапию одной из групп была включена отечественная ТК в дозе 150 мг в день в течение месяца. До и после терапии были проведены клинико-лабораторные исследования, определение показателей суставного статуса, психоэмоционального состояния пациентов с РА. Было показано, что включение ТК в комбинированную терапию пациентов с РА оказывает синергическое противовоспалительное действие и благоприятно воздействует на их психоэмоциональное состояние, устраняя тревогу и снижая частоту и выраженность депрессии. Впервые было установлено, что отечественная тиоктовая кислота повышает клиническую эффективность комплексной терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тиоктовая кислота, терапия, психоэмоциональное состояние.

CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF EFFICIENCY OF THIOCTIC ACID IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Gainetdinova A.N.¹, Abdulganieva D.I.¹, Zalyalyutdinova L.N.¹

¹FGOU VO "Kazan State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, e-mail: alsu.doc@mail.ru

The article presents the results of the evaluation of the effectiveness of native thioctic acid (TA) in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA). Sixty patients with a reliable diagnosis of RA divided into 2 groups, a TA of 150 mg per day was included in standard therapy of one of the groups during a month. Before and after the therapy, clinical and laboratory studies were performed, determination of the articular status indicators, and the psychoemotional state of patients with RA. It was shown that the inclusion of TA in combination therapy of patients with RA exerts a synergistic anti-inflammatory effect and favorably affects their psychoemotional state, eliminating anxiety and reducing the frequency and severity of depression. It was established for the first time that domestic thioctic acid increases the clinical efficacy of complex therapy with methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, thioctic acid, therapy, psychoemotional state.

Ревматоидный артрит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов, ассоциированным с прогрессированием суставной деструкции, снижением функционального потенциала и качества жизни больных и, возникающими на этом фоне социально-экономическими трудностями [1]. Современная фармакотерапия РА основывается на целенаправленном подавлении иммуновоспалительного процесса [1]. В то же время разработки схем терапии значительно затруднены в связи с гетерогенностью патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, что определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений данного заболевания. Одними из таких клинических проявлений РА являются психоэмоциональные расстройства. Частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) при РА составляет от 30-75% [2]. Исследователи предлагают

рассматривать ТДР как самостоятельные заболевания, предшествующие развитию РА, и имеющие с ним единые провоцирующие и предрасполагающие факторы, а также схожие звенья патогенеза [3]. Учитывая мультифакторность и сложность патогенетических механизмов РА, необходимо воздействовать на все его звенья. В настоящее время в комплексном лечении онкологических и воспалительных заболеваний, в том числе и РА, широко применяются антиоксиданты [4]. Одним из универсальных амфифильных антиоксидантов является тиоктовая кислота. В настоящее время показана высокая антиоксидантная эффективность и накоплен значительный положительный клинический опыт применения препаратов ТК (α -липоевой кислоты) в комплексном лечении различных патологических состояний с воспалительным компонентом, таких как сахарный диабет, атеросклероз и др. [5; 6]. Ранее экспериментально было доказано, что ТК обладает выраженным противовоспалительным действием, повышает эффективность терапии метотрексатом (Mtx) животных с адьювантным артритом (АА), являющимся признанной экспериментальной моделью РА. ТК подавляет первичную воспалительную и вторичную иммунную реакцию животных с АА и сопоставима по эффективности с диклофенаком натрия [7]. Также экспериментально была показана анксиолитическая активность ТК при АА [8]. В связи с этим представляет интерес клиническое изучение и обоснование применения тиоктовой кислоты в комплексной терапии пациентов с РА.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности отечественной тиоктовой кислоты (таблетки Липоевой кислоты, 0,25, производства ОАО «Марбиофарм») в комплексном лечении пациентов с РА.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов. Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз ревматоидного артрита, выставленный согласно классификационным критериям РА, ACR/EULAR 2013 г., федеральным клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного артрита 2014 г. [1]; подписанное информированное согласие на проведение исследования; сопутствующая патология печени; отсутствие аллергологического анамнеза; неизменная терапия в течение 6 месяцев сопутствующих заболеваний. Возраст больных составил в среднем $54,8 \pm 0,7$ года, длительность РА $5,9 \pm 0,1$ года. Проведенное клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Пациенты были «случайным способом» разделены на 2 группы: I группа принимала Mtx, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ТК ежедневно в течение месяца. II группа принимала Mtx, НПВС ежедневно в течение месяца. Метотрексат применяли в средней дозе 12 мг, НПВС - в тех дозах, которые пациенты принимали до начала исследования в течение 2-3 недель. ТК в дозе 50 мг 3 раза в день. Доза ТК была

выбрана согласно инструкции по применению таблеток Липоевой кислоты. Пациенты к началу наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, стадии заболевания, имели сходную выраженность и количественно оцененные клинические проявления суставного синдрома. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Общая клиническая характеристика пациентов (n=60)

Характеристики		I группа (n=30)	II группа (n=30)	
Средний возраст (годы, M± SD)		55,6±2,9	54,7±3,3	p>0,05
Средняя масса тела (кг, M± SD)		73,9±5,2	75,1±7,3	p>0,05
Средний рост (см, M± SD)		160,6±3,7	158,4±2,5	p>0,05
Средняя продолжительность РА (годы, Me [Q1:Q3])		6 [6-8]	7 [6-8]	p>0,05
Основной диагноз	Серопозитивный РА	26 (86,6%)	27 (90%)	p>0,05
	Серонегативный РА	4 (13,4%)	3 (10%)	p>0,05
Клиническая стадия	Клинически развернутая	24 (80%)	26 (86,7%)	p>0,05
	Поздняя	6 (20%)	4 (13,3%)	p>0,05
Степень активности РА	II степень	26 (86,7%)	24 (80%)	p>0,05
	III степень	4 (13,3%)	6 (20%)	p>0,05
Рентгенологическая стадия	II стадия	23 (76,7%)	25 (83,3%)	p>0,05
	III стадия	7 (23,3%)	5 (16,7%)	p>0,05
Функциональный класс	I	8 (26,6%)	5 (16,7%)	p>0,05
	II	15 (50%)	20 (66,6%)	p>0,05
	III	7 (23,4%)	5 (16,7%)	p>0,05
Инвалидность		4 (13,3%)	2 (6,6%)	p>0,05
Среднее число болезненных суставов (ЧБС) (Me [Q1:Q3])		6 [5-7]	6 [5-7]	p>0,05

Среднее число припухших суставов (ЧПС) (Ме [Q1:Q3])		4 [3-5]	4 [3-4]	p>0,05
Средняя скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/ч, Ме [Q1:Q3])		40,3±2,4	41,9±2,1	p>0,05
Оценка активности болезни по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (мм, Ме [Q1:Q3])		3 [3-4]	3,5 [3-4]	p>0,05
Антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-ЦЦП)	наличие	21 (70%)	24 (80%)	p>0,05
	отсутствие	5 (16,6%)	5 (16,6%)	p>0,05
	не исследовался	4 (13,4%)	1 (3,4%)	p>0,05
Средний показатель индекса DAS 28 (Ме [Q1:Q3])		4,98 [4,82-5,07]	5,01 [4,9-5,11]	p>0,05

До и после месячного курса терапии согласно рекомендациям ACR/EULAR 2013 г., федеральным клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного артрита было проведено обследование пациентов с РА: сбор анамнеза, физикальное исследование с определением показателей суставного статуса, клинико-лабораторные методы обследования [1]. Суставной статус был оценен с помощью модифицированных методик подсчета ЧПС, ЧБС [1]. Для определения интенсивности боли в суставах и общей оценки состояния здоровья пациентов использовали 100-мм визуальную аналоговую шкалу. Для оценки активности заболевания вычисляли индекс DAS28 (EULAR) [9].

Психоэмоциональное состояние изучено путем оценки тревожности по шкале самооценки личностной и реактивной тревоги Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [10]. При интерпретации результаты оцениваются следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность, 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более баллов – высокая тревожность [10]. Для оценки наличия депрессии использовали шкалу оценки депрессии Бека [10]. Интерпретация результатов теста: 0-9 - отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 - легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 - умеренная депрессия, 20-29 - выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 - тяжёлая депрессия [10].

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. Данные приведены в виде средних арифметических значений с учетом стандартной ошибки среднего. Характер распределения данных оценивали с помощью графического метода с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание признаков с нормальным

распределением было представлено в виде $M \pm SD$, признаки с распределением, отличным от нормального – в виде $Me [Q1:Q3]$. Также были использованы независимый t-критерий, критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

После месячного курса лечения у пациентов I группы ЧБС составило 4,5 [4-5], ЧПС – 3 [2-4], уровень СОЭ – $35,3 \pm 2,6$ мм/ч, ВАШ – 2 [2-3] балла, индекс DAS28 – 4,49 [4,36-4,64], что достоверно ниже исходных показателей и свидетельствует о снижении активности процесса РА. У II группы пациентов: ЧБС уменьшилось до 5,5 [5-7], ЧПС – 3 [3-4], уровень СОЭ – $41,03 \pm 1,9$ мм/ч, ВАШ – 4 [3-4] балла и, соответственно, уровень индекса DAS28 – 4,83 [4,72-5,11].

Включение ТК в комбинированную терапию РА Mtx и НПВС было достоверно более эффективно по сравнению с группой, принимавшей Mtx и НПВС. Комбинированная терапия с использованием Mtx, ТК, НПВС способствовала более выраженному снижению ЧБС, ЧПС, СОЭ, ВАШ. У этих пациентов интенсивность процесса, судя по индексу DAS28, снизилась с высокой до средней степени активности. Вероятно, это объясняется синергическим действием данных препаратов. Механизм противовоспалительного действия ТК сложный, реализуется за счет антиоксидантных свойств (прямое поглощение свободных радикалов и ускорение рецикла эндогенных антиоксидантов; хелация металлов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях; восстановление окисленного альбумина, регуляция генной транскрипции); за счет влияния на каскад арахидоновой кислоты [6]. Показано, что ТК снижает уровень провоспалительных цитокинов, подавление которых связано с ингибированием активации ядерного фактора каппа-В (NF- κ B), независимо от антиоксидантной функции [6]. Нарушение регуляции NF- κ B, согласно данным исследований, связано с развитием воспалительных и аутоиммунных заболеваний и нарушений иммунитета. Кроме того, ТК способна снижать экспрессию белков p22phox и p47phox - субъединиц никотинамидадениндинуклеотидфосфаат-оксидазы, играющей важную роль в генерации активных форм кислорода при иммунном ответе [11]. Молекулярные механизмы противовоспалительной активности Mtx объясняются подавлением экспрессии таких важнейших «провоспалительных» цитокинов/хемокинов, как интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ22, chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 18, CCL13, CCL19, CCL20, генов активации Т-клеток – ИЛ23А, ИЛ17А и др., и усилением экспрессии генов, связанных с репарацией тканей [12].

По динамике лабораторных показателей у пациентов РА после месячной комбинированной терапии Mtx, НПВС и ТК в I группе пациентов было выявлено достоверно

более выраженное уменьшение С-реактивного белка, чем у пациентов, леченных Мтх и НПВС, но месячный курс терапии не приводил к нормализации данных показателей. Также в данной группе было выявлено достоверное уменьшение уровня холестерина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы по сравнению с исходными показателями пациентов и показателями II группы, что можно объяснить гепатопротекторным действием ТК. Известно, что ТК участвует в декарбоксилировании α -кетокислот, способствует снижению концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме, подавляет синтез оксида азота гепатоцитами [13]. К. Park и соавт. обнаружили, что ТК (α -липоевая кислота) уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стерол протеина-1с; повышает фосфорилирование аденозинмонофосфат протеинкиназы в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует дезоксирибонуклеиново-связанную активность и транскрипционную активность протеина 1 и печеночного X-рецептора [14]; α -липоевая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени [13].

Далее мы оценивали влияние ТК в отношении ТДР у пациентов с РА. До получения комбинированной терапии у пациентов I группы уровень тревожности составил исходно $54,3 \pm 9,4$ балла, через месяц терапии – $26,9 \pm 4,6$ балла ($p < 0,05$), было выявлено достоверное уменьшение показателей тревожности в 2 раза (с высокой степени до низкой) по сравнению с исходными данными; выраженность депрессии уменьшилась со средней до умеренной у 27% пациентов и составила $22,8 \pm 3,2$ и $19 \pm 2,6$ балла соответственно.

Во II группе пациентов уровень тревожности составил исходно $55,1 \pm 9,6$ балла, через месяц терапии $53,3 \pm 7,6$ балла; показатели уровня депрессии составили $21,9 \pm 2,9$ и $21,5 \pm 2,6$ балла соответственно и сохранялись у 86,7% пациентов. В I группе выявлена корреляция между снижением степени тревожности и депрессии со снижением показателя DAS28 ($r=0.54$, $r=0.55$, $p=0,002$). В настоящее время обсуждается вопрос о корреляции воспалительного процесса с депрессией. М. Кojima и соавт. провели исследование, в котором у 218 пациентов с РА анализировался уровень депрессии по опроснику Бека, интенсивности болевого синдрома по ВАШ, а также уровня воспалительного маркера (С-реактивный белок). Корреляционный анализ этих параметров показал, что депрессия и воспаление связаны друг с другом и каждый из этих параметров независимо влияет на восприятие боли [15]. Таким образом, становится очевидным, что в патогенезе болевого синдрома при РА играют определенную роль и психогенные механизмы.

Вывод

Комбинированная базисная терапия пациентов РА Mtx, НПВС и ТК оказывает синергическое противовоспалительное действие. Включение ТК в комбинированную терапию пациентов с РА оказывает благоприятное воздействие на их психоэмоциональное состояние, устраняя тревогу и снижая частоту и выраженность депрессии.

Таким образом, нами впервые было установлено, что отечественная тиоктовая (липоевая) кислота повышает клиническую эффективность комбинированной терапии Mtx и НПВС у пациентов с РА.

Список литературы

1. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 5. – С. 477–494.
2. Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms // Int J Clin Rheumatol. - 2011. - № 6. - P. 617–623.
3. Katon W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness // Dial. Clin. Neurosci. - 2011. - № 13. - P. 7-23.
4. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И.С. Чекман [и др.] // Украинский медицинский журнал. - 2014. - Т. 99, № 1. – С. 22-28.
5. Воробьева О.В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. - № 10. – С. 86-90.
6. Golbidi S., Badran M., Laher I. Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота // Человек и лекарство. Казахстан. – 2016. - № 5 (66). - С. 65-71.
7. Залялютдинова. Л.Н. Сравнительная оценка противовоспалительной активности кислоты липоевой и диклофенака натрия // Материалы II международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». – Минск, 2004. – С. 168-169.
8. Оценка отдаленных результатов комбинированного применения тиоктовой кислоты с метотрексатом на модели ревматоидного артрита / Л.Н. Залялютдинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 8. – С. 23-28.
9. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. – Самара: Бахрах-М, 2004. – 672 с.

11. Feng B. The protective effects of α -lipoic acid on kidneys in type 2 diabetic Goto-Kakisaki rats via reducing oxidative stress / Feng B., Yan X.F., Xue J.L. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. - Vol. 14. - № 4. - P. 6746-6756.
12. Ducreux J., Durez P., Galant C. et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* - 2014. - № 66. - P. 15–23.
13. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H. et al. Physiological Effect and Therapeutic Application of Alpha Lipoic Acid // *Current Medicinal Chemistry.* - 2014. - Vol. 21. - № 32. - P.3636-3645.
14. Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-Lipoic Acid Decreases Hepatic Lipogenesis Through Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)-Dependent and AMPK Independent Pathways // *Hepatology.* – 2008. - Nov; 48 (5). – P. 1477-1486.
15. Филатова Е.С. Болевой синдром при ревматоидном артрите / Е.С. Филатова, В.В. Алексеев, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практическая ревматология.* – 2011. - № 6. – С. 32-35.