

**Ж.В. Максимова\*, Д.М. Максимов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

## РОЛЬ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Zh.V. Maximova\*, D.M. Maximov**

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

## THE ROLE OF VITAMINS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

### Резюме

Известно, что воспалительный процесс при ревматоидном артрите (РА) поддерживается при участии свободных радикалов. Витамины-антиоксиданты способны нейтрализовать последствия оксидативного повреждения, поэтому существуют предположения, что они могут облегчать симптомы и предотвращать прогрессирование РА. В настоящей статье представлен обзор современных исследований, в которых изучалось клиническое значение добавочного употребления витаминов-антиоксидантов у пациентов с РА. В целом, по результатам немногочисленных клинических испытаний, небольшая симптоматическая эффективность была выявлена только при использовании высоких доз препаратов витамина Е. При этом получены достоверные данные о пользе богатой антиоксидантами средиземноморской диеты, на фоне которой у больных РА отмечалось снижение воспалительной активности, повышение функциональных возможностей и улучшение общего самочувствия. Таким образом, пациентам РА скорее следует рекомендовать увеличение употребления богатых антиоксидантами продуктов (зерновые, фрукты, овощи), нежели дополнительный прием витаминных препаратов.

**Ключевые слова:** *витамины, антиоксиданты, ревматоидный артрит, лечение*

**Для цитирования:** Максимова Ж.В., Максимов Д.М. РОЛЬ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 181-187. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

### Abstract

It is well known that the inflammatory process in rheumatoid arthritis (RA) is mediated by free radicals. Antioxidant vitamins can neutralize oxidative cell damage, so they suggested alleviate symptoms and prevent progression of RA. This article provides an overview of a current literature about clinical role of the antioxidant vitamins in patients with RA. In general, only a few clinical trials focused on this issue, and just a high dose vitamin E supplementation demonstrated moderate clinical efficacy in RA. On the other hand, convincing evidence exist that Mediterranean diet, rich in antioxidants, may reduce inflammatory activity, increase physical functioning and improve general well-being. In conclusion, patients with RA should follow antioxidant-rich diet (grains, fruits, vegetables) rather than take vitamin supplementation.

**Key words:** *vitamins, antioxidants, rheumatoid arthritis, treatment*

**For citation:** Maximova Zh.V., Maximov D.M. THE ROLE OF VITAMINS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 181-187. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-181-187

MDA — малондиальдегид, АКЧ — активные кислородные частицы, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КЛК — конъюгированная линолевая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит, РКИ — рандомизированные клинические испытания

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, его частота в общей популяции составляет около 1%. Этиология РА неизвестна, при этом одним из основных звеньев патогенеза этого заболевания является повышенный оксидативный стресс

или дефицитный антиоксидантный статус [10, 13, 17]. При РА в синовиальной жидкости воспаленных суставов обнаруживаются скопления активированных нейтрофилов, которые продуцируют большое количество медиаторов тканевого повреждения — активных кислородных частиц (АКЧ) [8]. Также предполагается, что при РА ослаблены ферментные и неферментные антиоксидантные системы [11, 14].

\*Контакты/Contacts. E-mail: jannamd@yandex.ru

В крови больных РА выявляются пониженные уровни антиоксидантов, что может свидетельствовать об их участии в подавлении патологического процесса [5]. Избыток и/или недостаточное удаление АКЧ приводит к оксидативному стрессу, который является причиной выраженной метаболической дисфункции и биологического макромолекулярного повреждения. Активные кислородные частицы повреждают хрящ и внеклеточный матрикс, ингибируют синтез коллагена и протеогликана [13]. Деструктивная цепь реакций, инициируемая кислородными частицами, может быть прервана антиоксидантами, которые способны трансформировать их в безвредные метаболиты [3]. Целый ряд природных поглотителей свободных радикалов, включая бета-каротин, аскорбиновую кислоту и витамин Е, помогают поддерживать нормальный гомеостатический уровень активных кислородных частиц и повышать маркеры антиоксидантной защиты [12, 14, 25]. Аскорбиновая кислота снижает инфильтрацию воспалительных клеток в синовиальную жидкость, стимулирует секрецию проколлагена и участвует в синтезе глюкозаминогликана, а дефицит витамина С ассоциируется с дефектами соединительной ткани [5, 21]. Есть данные, что витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) может оказывать анальгетический эффект посредством взаимодействия с оксидом азота на центральном уровне [6], а его противовоспалительное действие связано с ингибированием арахидоновой кислоты и поглощением свободных радикалов [6]. При этом дефицит витамина Е и низкое его содержание в тканях приводят к усилению активности воспалительных компонентов и подавлению иммунного ответа [5]. Также существуют данные, что пищевая добавка витамина Е способна вызвать обратный эффект [7]. Тем не менее, несмотря на патофизиологические обоснования роли антиоксидантов в лечении РА, их клиническая эффективность остается неясной.

Современное лечение РА, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), медленнодействующие антиревматические препараты и кортикостероиды, нацелено на уменьшение боли, суставного воспаления, минимизацию потери функции и предотвращение прогрессирования повреждения суставов. Однако подобное лечение не всегда эффективно и нередко сопровождается серьезными побочными эффектами, такими как желудочно-кишечные кровотечения и остеопоротические переломы [22]. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые при РА, обладают антинутритивным эффектом, повышая потребность в некоторых питательных веществах и снижая их абсорбцию. При этом, например, было продемонстрировано усиление противовоспалительного эффекта аспирина в комбинации с  $\alpha$ -токоферолом. Так, формация провоспалительного простагландина E2 подавлялась аспирином на 59%, а при добавлении  $\alpha$ -токоферола на 95% [4]. Это позволило предположить, что пище-

вая добавка витамина Е может снижать потребность пациентов РА в высоких дозах аспирина, обычно требуемых для контроля суставных симптомов и часто являющихся причиной желудочно-кишечных расстройств. Все это диктует поиск альтернативных и более безопасных методов лечения РА, в том числе с использованием витаминных препаратов.

## **Обзор исследований, посвященных изучению клинической эффективности витаминов-антиоксидантов при РА**

Анализ научных исследований по оценке влияния пищевых добавок, в том числе витаминов-антиоксидантов А, С и Е на течение РА (уменьшение выраженности симптомов, предотвращение прогрессирования РА, снижение потребности в НПВП и предупреждение их побочных эффектов) представлен на основании четырех обзоров научных публикаций. В обзоре Rennie с соавт. (2003) в рамках оценки роли питания и пищевых добавок обсуждаются результаты двух рандомизированных клинических испытаний (РКИ), посвященных витамину Е [49]. В обзоре Canter с соавт. (2007) обобщены данные пяти РКИ по изучению эффективности витаминов А, С и Е при РА, из них три посвящены витамину Е, одно — витамину А и витамину Е и еще одно — комбинации витаминов А, С и Е с селеном [4]. Rosenbaum с соавт. в обзоре 2010 года проанализировали два исследования, оценивающие эффективность использования витамина Е и комбинации витаминов Е, С и А при РА [20]. Еще один оригинальный систематический обзор Macfarlane с соавт. 2011 года посвящен анализу эффективности дополнительной и альтернативной медицины в лечении РА, в том числе витамина Е [16]. Ввиду неоднородности результаты различных РКИ не были объединены в мета-анализ, а были проанализированы отдельно. Ниже приводится обсуждение этих исследований, часть из которых упоминаются во всех обзорах.

Проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Edmonds с соавт., посвященное изучению противовоспалительных и анальгетических эффектов  $\alpha$ -токоферола среди пациентов РА, выявило преимущества витамина Е по сравнению с плацебо [6]. В исследование были включены 42 пациента с РА, из которых 20 чел. на протяжении 12 недель получали  $\alpha$ -токоферол в дозе 600 мг дважды в день ( $2 \times 2$  капсулы), а 22 чел. принимали плацебо. В обеих группах продолжалась стандартная терапия НПВП. На фоне вмешательства лабораторные показатели воспалительной и оксидативной активности не изменились. Сывороточный уровень витамина Е увеличился вдвое (с 20,1 до 43,8 мкмоль/л) за 12 недель в основной группе, но

при этом не было выявлено каких-либо существенных различий между группами по клиническим показателям воспалительной активности. Добавление витамина Е не повлияло на индексы воспаления (суставной индекс Ричи, продолжительность утренней скованности, число отечных суставов). Однако параметры боли существенно снизились в группе пациентов, принимавших витамин Е. Изменения средних (стандартное отклонение) по визуальной аналоговой шкале (см) до и после лечения были следующими: утренняя боль: 0,56 (1,53) против +0,54 (1,12),  $p=0,006$ ; вечерняя боль: -0,56 (1,43) против +0,28 (1,00),  $p=0,017$ ; боль после физической активности: -0,68 (1,52) против +0,09 (1,19),  $p=0,04$ . Согласно общей оценке клинического состояния через 12 недель лечения отметили улучшение 60% пациентов, принимавших витамин Е, и лишь 31,8% на фоне плацебо. Субъективно исследователи также отдавали предпочтение терапии, содержащей витамин Е (40% против 5,3%). Частота побочных эффектов была одинаковой в основной и контрольной группах (витамин Е: у 5 из 20; плацебо: у 7 из 22). В целом авторы заключили, что витамин Е может оказывать обезболивающее действие, независимо от периферического противовоспалительного эффекта, и дополнять стандартную противоревматическую терапию [6].

Повторный анализ результатов данного исследования, предпринятый в обзоре Canter с соавт., выявил достоверное уменьшение утренней и вечерней боли в группе лечения витамином Е, но не подтвердил влияние на боль после физической активности. Оценка общего самочувствия пациентами не отличалась между группами и была достоверно в пользу витамина Е по мнению исследователей, которые тем не менее указали отсутствие изменений или ухудшение у 60% больных. Кроме того, исходные данные показали, что основная группа имела более выраженные проявления РА, нежели контрольная [4]. В другом систематическом обзоре Rosenbaum с соавт. отмечалось, что помимо отсутствия статистически значимого уменьшения таких клинических показателей как суставной индекс Ричи и утренняя скованность, в этом исследовании витамин Е также не снижал потребность в НПВП и других болезнь-модифицирующих антиревматических средствах [20].

Эффективность витамина Е по сравнению с плацебо среди пациентов с РА изучалась в еще одном РКИ с параллельными группами. Участники (28 чел.) на протяжении 8 недель получали витамин Е в дозе 600 мг/день. Оценка клинического состояния производилась на протяжении лечения и через 4 недели после его окончания. В результате исследования авторы не обнаружили значимого влияния витамина Е на течение РА [4].

Два РКИ продемонстрировали равнозначную эффективность витамина Е и диклофенака. В трехнедель-

ном исследовании (двойное слепое РКИ с параллельными группами) Kolars с соавт. сравнивали эффективность витамина Е (400 мг 3 р/д) с диклофенаком (50 мг 3 р/д) у 41 пациента с хроническим полиартритом. Оценивались следующие клинические исходы: утренняя скованность, боль (визуальная аналоговая шкала, ВАШ), функция, сила сжатия кисти, отек, индекс Ричи и максимальное время ходьбы. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. При этом получены существенные внутригрупповые изменения в обеих группах: на фоне приема витамина Е и диклофенака снизились уровни боли (-73,2±83,1 и -66,2±105,2 соответственно), утренней скованности (-4,0±1,9 и -4,3±1,8) и индекс Ричи (-13,7±7,7 и -13,5±9,7). Зафиксирован высокий ответ на лечение: 81% в группе витамина Е и 75% в группе диклофенака. Уровень боли по шкале ВАШ значимо коррелировал с сывороточной концентрацией витамина Е. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами (Wittenborg с соавт.) сравнивалась противовоспалительная и анальгетическая эффективность витамина Е в высокой дозе (400 мг 3 р/д) и диклофенака среди госпитализированных пациентов с РА. Значимых различий между группами выявлено не было. После трех недель лечения как в группе, принимающей витамин Е (42 чел.), так и в группе, использующей диклофенак (43 чел.) выявлено существенное улучшение всех оцениваемых клинических параметров. Продолжительность утренней скованности уменьшилась на фоне лечения витамином Е с 90 мин до 68 мин, на фоне приема диклофенака — с 68 мин до 30 мин. Суставной индекс Ричи снизился с 56 до 46 (витамин Е) и с 49 до 34 (диклофенак). Сила сжатия увеличилась в группе витамина Е (+2±16), также, как и в группе диклофенака (+4±24). Кроме того, в обеих группах уменьшилась выраженность боли (-0,7±2,9 и -0,3±2,6 на фоне приема витамина Е и диклофенака соответственно), которая оценивалась по ВАШ. Как врачи, так и пациенты давали равнозначную оценку эффективности препаратов. Врачи признавали лечение успешным у 54,8% пациентов, принимающих витамин Е и у 48,8% пациентов, принимающих диклофенак. Пациенты оценивали лечение положительно в 54,8% случаев в группе витамина Е и в 53,6% случаев в группе диклофенака. Сывороточная концентрация  $\alpha$ -токоферола увеличилась вдвое (17,6–36,4 мг/л) за время лечения витамином Е. В целом, учитывая неблагоприятный профиль безопасности продолжительного использования НПВП, исследователи отметили, что прием витамина Е в высокой дозе может являться возможной альтернативой в лечении РА [26]. Однако в систематическом обзоре Canter с соавт. подчеркивается, что пациенты в группе лечения витамином Е исходно имели более выраженные проявления РА по сравнению с группой диклофенака (медиана утренней скованности 90 мин против 68 мин, медиана индекса Ричи 56 против 49), что уменьшает убедительность полученных результатов [4].

В целом, Canter с соавт. в обзоре 2007 года отметили низкое качество описанных выше исследований (в частности, неадекватное описание процедуры рандомизации и двойного ослепления). В двух плацебо-контролируемых краткосрочных низкокачественных исследованиях эффективности витамина Е при РА были получены противоречивые результаты: в одном из них клинического эффекта витамина Е не было выявлено, в другом было продемонстрировано значимое влияние высоких доз витамина Е на уменьшение боли, но не на параметры воспаления. В двух РКИ при сравнении клинической эффективности витамина Е и диклофенака получены сходные результаты, включая параметры боли. Однако в этом случае заключение об эффекте витамина Е, основанное на сравнении с диклофенаком, является косвенным. Кроме того, статистические тесты для подтверждения достоверных различий между группами не подходят для определения эквивалентности двух видов лечения. Также подчеркивается, что поскольку в этих сравнительных исследованиях период наблюдения был очень коротким (всего 3 недели), то высока вероятность того, что клиническая эффективность была связана с плацебо-эффектом в обеих группах. Таким образом, авторы обзора заключают, что имеющиеся исследования предоставляют мало убедительных доказательств в пользу эффективности витамина Е при РА [4]. При этом Rennie с соавт. отмечали, что, хотя слабая мощность исследований (короткая продолжительность, малое число участников, разнородность групп пациентов от относительно активных до госпитальных) не позволяют рекомендовать его в качестве пищевой добавки, тем не менее пациентов с РА следует побуждать к увеличению потребления богатых витамином Е зерновых, овощей и фруктов [49].

В отношении использования витамина С при РА в обзорах указывается на малое число исследований и, в целом, на отсутствие убедительного подтверждения эффективности. Например, в работе Mangge с соавт. не было выявлено положительного влияния пищевой добавки витамина С на процесс синовиального воспаления [49].

Что касается витамина А, то сообщается лишь об одном РКИ с параллельными группами, в котором изучалась эффективность витамина А по сравнению с плацебо в группе из 28 чел. с РА. Участники на протяжении 8 недель получали ретинол в дозе 9000 МЕ/день. Оценка клинического состояния производилась на протяжении лечения и через 4 недели после его окончания. Полученные результаты были неубедительными и не позволили сделать вывод об эффективности витамина А при РА [4].

В обзорах также обсуждаются три исследования, посвященные оценке эффективности комбинированных добавок, содержащих антиоксидантные витамины. В исследовании Petersson с соавт. (двойное

слепое перекрестное РКИ) изучалась эффективность комбинированной добавки, содержащей селен, витамин А, С и Е, в сравнении с плацебо у 20 участников на протяжении 6 месяцев лечения. Изучаемые клинические параметры включали оценку боли (ВАШ), продолжительность утренней скованности, индекс синовита, общую оценку самочувствия и функциональную активность. По результатам исследования каких-либо значимых различий между группами активного лечения и плацебо обнаружено не было [4]. Второе исследование случай-контроль было посвящено изучению эффективности антиоксидантной добавки с витаминами А, Е и С у пациентов с впервые выявленным РА (Jaswal с соавт.). В исследование были включены 40 пациентов, которые случайным образом были разделены на 2 подгруппы по 20 чел.: одна получала традиционное лечение (НПВП и стероиды) на протяжении 12 недель, другая дополнительно получала пищевую добавку с фиксированными дозами витаминов-антиоксидантов А, Е и С. 20 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу. Первичным клиническим исходом была активность заболевания, определяемая по индексу RADA (Rheumatoid Arthritis Disease Activity). Во всех случаях в начале и конце исследования (через 12 недель) анализировались образцы крови на общие тиолы, глутатион, витамин С и малондиальдегид (MDA — маркер оксидативного стресса). Было выявлено достоверное снижение активности заболевания по индексу RADA в обеих группах пациентов РА, как получающих только стандартное лечение, так и дополнительно принимающих антиоксиданты. Концентрации общих тиолов, глутатиона и витамина С в начале исследования у пациентов с РА были достоверно ниже, а уровень MDA выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. На фоне приема пищевой добавки концентрации антиоксидантов статистически значимо возросли, а уровень MDA снизился ( $p < 0,004$ ). Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о целесообразности назначения антиоксидантов наряду с традиционной терапией РА [14]. Однако Rosenbaum с соавт. в научном обзоре 2010 года отмечают ряд проблем, затрудняющих оценку данных исследования, в частности, исходные различия между группами в тяжести РА, а также уровне маркеров оксидативного стресса (малондиальдегида) и воспаления (СРБ, СОЭ). Подчеркивается, что оценку обезболивающего эффекта витаминов следует проводить в контексте сравнения сывороточных концентраций антиоксидантов до и после лечения. Кроме того, необходимо учитывать, что некоторые продукты плацебо могут содержать компоненты с антиоксидантной и/или противовоспалительной активностью. Также необходимо принимать во внимание одновременный прием безрецептурных препаратов и рассматривать снижение использования НПВП и базисных препаратов в качестве клинического исхода. В целом, авторы обзора

подчеркивают, что малый размер выборки, недостаток информации по дозам витаминов-антиоксидантов, слабая статистическая мощность и короткий период наблюдения ограничивают ценность полученных результатов и их применение в клинических рекомендациях для пациентов [20].

В обзоре Macfarlane с соавт. приводится еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее влияние витамина Е, конъюгированной линолевой кислоты и их комбинации на клинические проявления РА среди 87 пациентов с активным РА. Участники были разделены на 4 группы и на протяжении 3 месяцев ежедневно получали следующие виды пищевых добавок: 1 — конъюгированную линолеую кислоту (КЛК) 2,5 г, 2 — витамин Е 400 мг, 3 — комбинацию КЛК с витамином Е, 4 — плацебо. Клинические данные (боль, утренняя скованность, число отежных и болезненных суставов) оценивались врачом при обследовании и интервьюировании с использованием специального вопросника, об активности заболевания судили по шкале DAS 28. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение СОЭ, С-реактивного протеина, ревматоидного фактора и  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. В результате трехмесячного приема одной КЛК и в комбинации с витамином Е произошло существенное уменьшение боли, утренней скованности и активности заболевания по шкале DAS 28 по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение СОЭ в группах, принимающих КЛК ( $p \leq 0,05$ ), витамин Е ( $p \leq 0,05$ ) и комбинацию КЛК с витамином Е ( $p \leq 0,001$ ). Пациенты, получающие комбинированную пищевую добавку, имели более низкий показатель СОЭ, нежели группа плацебо ( $p \leq 0,05$ ), и более значимое снижение лейкоцитов по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ). Уровень  $\alpha$ -токоферола от начала исследования возрос в группе КЛК ( $p \leq 0,05$ ), витамина Е ( $p \leq 0,01$ ) и комбинированной добавки ( $p \leq 0,001$ ), а по сравнению с плацебо — в группах витамина Е и КЛК с витамином Е. Исследователи пришли к заключению, что пищевая добавка с конъюгированной линолевой кислотой снижает воспаление и улучшает клинические исходы у пациентов с РА, комбинация с витамином Е может повысить противовоспалительное действие и привести к лучшим результатам лечения [2]. При этом авторы научного обзора подчеркивают, что малочисленность РКИ и ограниченное число данных не позволяют рекомендовать пищевые добавки с КЛК и витамином Е в качестве лечения РА. В то же время имеющиеся доказательства эффективности заслуживают внимания и требуют дальнейшего изучения пользы и безопасности в других исследованиях [16].

Помимо работ, посвященных изучению эффективности пищевых добавок с витаминами, представ-

ляют интерес исследования по оценке роли диеты, богатой антиоксидантами. В целом, роли диеты (в т.ч. средиземноморской) в лечении РА посвящено 2 обзора. В систематическом обзоре 2009 года (представлен в Кохрановской библиотеке и журнале американской диетической ассоциации) приводится лишь одно РКИ Hagfors с соавт., в котором в рамках изучения эффективности средиземноморской диеты при РА исследовалось потребление антиоксидантов, их плазменные уровни и маркеры оксидативного стресса (малондильдегида) у 51 пациента с этим заболеванием. Во всех случаях отмечалось контролируемое течение РА, продолжительность болезни была не менее двух лет, пациенты получали стабильное фармакологическое лечение. Все участники были разделены случайным образом на две группы: основную (средиземноморская диета, 26 чел.) и контрольную (обычная западная диета, 25 чел.). Клиническая оценка проводилась в начале, на 3, 6 и 12 неделях исследования с использованием комплексного индекса активности заболевания (DAS 28), функционального индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), вопросника качества жизни (SF-36), также выяснялось ежедневное употребление нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, с помощью устного опроса и специального вопросника для самостоятельного заполнения оценивались особенности диеты и потребление богатой антиоксидантами пищи. Посредством жидкостной хроматографии высокого разрешения определялись плазменные уровни ретинола,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола,  $\beta$ -каротина, ликопина, витамина С, мочевой кислоты, а также малондильдегида (MDA) в моче как маркера оксидативного стресса. К концу исследования в основной группе (средиземноморская диета) было отмечено снижение индекса DAS на 0,56 ( $p < 0,001$ ) и индекса HAQ на 0,15 ( $p = 0,020$ ), уменьшение боли по ВАШ на 12 мм ( $p = 0,007$ ), количества отежных суставов на 1,8 ( $p < 0,001$ ), а также выявлены изменения в двух позициях качества жизни по SF-36: увеличилось количество баллов по пункту «энергичность» на 11,3 ( $p = 0,018$ ) и снизилось количество баллов по пункту «по сравнению с годом раньше» на 0,6 ( $p = 0,016$ ). В контрольной группе существенных изменений выявлено не было. Различия между группами в пользу средиземноморской диеты наблюдались по индексу функциональной активности и уровню боли. В основной группе по сравнению с контрольной было выявлено более частое употребление богатой антиоксидантами пищи, а также более высокое потребление витамина С ( $p = 0,014$ ), витамина Е ( $p = 0,007$ ), селена ( $p = 0,004$ ) и более низкое — ретинола ( $p = 0,049$ ). Однако различия между группами по витамину С оказались недостоверными после того как были исключены лица с очень высоким и очень низким уровнем его потребления ( $p = 0,066$ ). Изменений в уровне MDA мочи и плазменных концентрациях антиоксидантов до вмешательства и в конце наблюдения выявлено не было. Наблюдалась отрицательная кор-

реляция уровней ретинола, витамина С и мочевой кислоты с активностью заболевания. Взаимосвязи между потреблением антиоксидантов и их содержанием в плазме обнаружено не было. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов, придерживающихся богатой антиоксидантами средиземноморской диеты, снижается воспалительная активность, повышается функциональная способность и улучшается общее самочувствие. Однако обратная взаимосвязь с активностью заболевания выявлена только у витамина С и ретинола. Кроме того, важными результатами исследования явились снижение веса в группе средиземноморской диеты ( $-3$  кг,  $p < 0,001$ ), особенно учитывая, что исходный индекс массы тела соответствовал избыточному весу ( $28,4$  кг/м<sup>2</sup>), а также уровня холестерина (с  $5,9$  до  $5,5$  ммоль/л,  $p = 0,008$ ). В контрольной группе эти показатели не претерпели изменений [10, 23]. Критический анализ данных исследования, представленный Smedslund с соавт. в научном обзоре, подтвердил достоверное ( $p = 0,004$ ) различие между группами в пользу средиземноморской диеты по уменьшению боли (разница средних  $-14,0$ , 95% ДИ  $[-23,6; -4,37]$ ). Различия по функциональному индексу (разница средних  $-0,2$ , 95% ДИ  $[-0,48, 0,08]$ ) и утренней скованности (разница средних  $-26,0$ , 95% ДИ  $-58,08, 6,08$ ) оказались недостоверными. Авторы обзора отмечают, что отсутствие различий могло быть связано с исходным дисбалансом групп, в частности по показателю утренней скованности (49 мин и 64 мин в основной и контрольной группах соответственно). Кроме того, клинически значимые различия могли быть не статистически подтверждены из-за недостаточной мощности исследования. Внутригрупповая динамика исходов существенно уступает в достоверности по сравнению с межгрупповой разницей и не позволяет однозначно судить об эффективности вмешательства. В целом, результаты, полученные лишь в одном исследовании с малой выборкой, признаны авторами обзора неубедительными [9, 24].

Во втором (не систематическом) обзоре Li и Micheletti 2011 года обсуждается ещё одно исследование по оценке роли средиземноморской диеты при РА, которое было проведено McKellar с соавт. в 2007 г. и насчитывало 130 пациентов. Группа вмешательства посещала еженедельно 2-часовые сессии, включающие практические занятия по питанию и подкреплённые письменными инструкциями, тогда как группе контроля предоставлялись только буклеты с диетическими советами. В основной группе на фоне средиземноморской диеты было отмечено достоверное уменьшение боли по ВАШ через 3 и 6 месяцев после вмешательства, а также улучшение функциональных возможностей по индексу HAQ спустя 3 месяца и снижение утренней скованности спустя 6 месяцев от начала пищевых изменений [18]. Авторы обзора отмечают, что симптоматическое воздействие диеты может быть связано с изменением уровня антиокси-

дантов, снижением веса, а также переходом на здоровое питание с увеличением потребления фруктов, овощей и сокращением богатых насыщенными жирами продуктов. Подчеркивается, что для получения более убедительных выводов о пользе диеты требуются дополнительные рандомизированные долгосрочные исследования [15].

## Выводы

На сегодняшний день имеется ограниченное число исследований, посвящённых изучению роли витаминов-антиоксидантов в лечении РА. В двух плацебо-контролируемых исследованиях эффективности витамина Е при РА были получены противоречивые результаты. В одном из них продемонстрировано достоверное влияние высоких доз витамина Е на уменьшение боли, в другом клинического эффекта витамина Е не было выявлено. В двух РКИ при сравнении витамина Е и диклофенака представлены сопоставимые результаты по основным клиническим параметрам, включая боль. Ещё в одном РКИ пищевая добавка с витамином Е и конъюгированной линолевой кислотой способствовала уменьшению боли, утренней скованности и активности заболевания, а также снижению маркеров воспаления. В тоже время в РКИ, посвящённом изучению эффективности комбинированной добавки, содержащей селен, витамин А, С и Е, значимых различий между группами активного лечения и плацебо обнаружено не было. Данные по витаминам А и С также оказались отрицательными.

Таким образом, результаты немногочисленных РКИ по сравнению витамина Е с плацебо или диклофенаком позволяют предположить облегчение симптомов РА на фоне ежедневного приема витамина Е в высокой дозе (1200 мг). Однако все исследования эффективности пищевой добавки витамина Е были непродолжительными (3–12 недель), включали небольшое число участников, и, в целом, отличались низким методологическим качеством и слабой статистической мощностью, что делает результаты малоубедительными. Для убедительного подтверждения положительного эффекта витамина Е требуются корректно спланированные крупные плацебо-контролируемые РКИ или исследования эквивалентности. Тем не менее, несмотря на отсутствие убедительных доказательств пользы пищевой добавки витамина Е, пациентов с РА следует побуждать к увеличению употребления богатых витамином Е зерновых, фруктов и овощей. Целесообразность этой рекомендации подтверждается результатами исследований эффективности средиземноморской диеты, в основе которой лежит ограничение употребления красного мяса, преобладание ненасыщенных жиров над насыщенными, большое количество овощей, фруктов и рыбы. Продemonстрировано, что средиземноморская диета уменьшает боль у пациентов РА, а также

способствует нормализации избыточного веса, уровня холестерина, и соответственно снижению сердечно-сосудистого риска, изначально повышенного у этой категории больных. Таким образом, несмотря на ограниченное число исследований, подтверждающих эффект средиземноморской диеты при РА, доказанное благотворное и универсальное влияние на здоровье дает основание рекомендовать ее пациентам с этим заболеванием.

## Заключение

В рамках изучения эффективности витаминов-антиоксидантов при РА, большинство имеющихся исследований посвящено витамину Е. Полученные данные свидетельствуют в пользу потенциального использования  $\alpha$ -токоферола при РА наряду с медикаментозной терапией, что позволило бы снизить дозы и побочные эффекты препаратов и сохранить эффективность лечения. Однако недостаточная мощность полученных в небольшом числе РКИ доказательств, противоречивость данных, малые размеры выборок, короткие периоды наблюдения ограничивают значимость результатов исследований и их использование в клинических рекомендациях для пациентов.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы / References:

1. Abate A., Yang G., Dennerly P.A. et al. Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29: 1135-1142.
2. Aryaeian N., Shahram F., Djalali M. et al. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2009; 12: 20-28.
3. Bauerova K., Bezek A. Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Gen. Physiol. Biophys.* 1999; 18: 15-20.
4. Canter P.H., Wider B., Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology.* 2007; 46: 1223-1233.
5. Darlington L.G. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br. J. Nutr.* 2001; 85(3): 251-269.
6. Edmonds S.E., Winyard P.G., Guo R. et al. Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56: 649-655.
7. Grimble R.F. Modification of inflammatory aspects of immune function by nutrients. *Nutr. Res.* 1998; 18: 1297-1317.
8. Hadjigogos K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Panminerva Med.* 2003; 45: 7-13.
9. Hagen K.B., Byfuglien M.G., Falzon L., Olsen S.U., Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1.
10. Hagfors L., Leanderson P., Skoldstam L. et al. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr. J.* 2003; 2: 5-15.
11. Heliovaara M., Knekt P., Aho K. et al. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 51-53.
12. Helmy M., Shohayeb M., Helmy M.H. et al. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease. A preliminary study. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51(4): 293-298.
13. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: 265-278.
14. Jaswal S., Metha H.C., Sood A.K. et al. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin. Chim. Acta.* 2003; 338: 123-129.
15. Li S., Micheletti R. Role of Diet in Rheumatic Disease. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2011; 37: 119-133.
16. Macfarlane G.J., El-Metwally A., De Silva V. et al. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology.* 2011; 50: 1672-1683.
17. Mahajan A., Tandon V.R. Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J. Indian. Rheumatol. Assoc.* 2004; 12: 139-142.
18. McKellar G., Morrison E., McEntegart A. et al. A pilot study of a Mediterranean-diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(9): 1239-1243.
19. Rennie K.L., Hughes J., Lang R. et al. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2003; 16(2): 97-109.
20. Rosenbaum C.C., O'Mathuna D.P., Chavez M. et al. Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Altern. Ther. Health. Med.* 2010; 16(2): 32-34.
21. Sakai A., Hirano T., Okazaki R. et al. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1999; 119: 121-126.
22. Sarzi-Puttini P., Comi D., Boccassini L. et al. Diet therapy for rheumatoid arthritis. A controlled double-blind study of two different dietary regimens. *Scand. J. Rheumatol.* 2000; 29: 302-307.
23. Skoldstam L., Hagfors L., Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62(3): 208-214.
24. Smedslund G., Byfuglien M.G., Olsen S.U., Hagen K.B. Effectiveness and Safety of Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Diet. Assoc.* 2010; 110: 727-735.
25. Van Vugt R.M., Rijken P.J., Rietveld A.G. et al. Antioxidant intervention in rheumatoid arthritis: results of an open pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27: 771-775.
26. Wittenborg A., Petersen G., Lorkowski G. et al. Effectiveness of vitamin E in comparison with diclofenac sodium in treatment of patients with chronic polyarthritis. *J. Rheumatol.* 1998; 57(4): 215-221.

А

Статья получена/Article received 06.12.2016 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
17.04.2017 г.