

Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псориатического артрита

В.В. Бадокин

РМАПО, Москва

Псориатический артрит (ПА) является самостоятельной нозологической формой и одним из основных хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Это заболевание входит в серонегативные спондилоартриты и характеризуется теми же особенностями, присущими этой группе заболеваний, в которой, помимо ПА, представлены анкилозирующий спондилоартрит (АС), реактивные артриты, воспалительные заболевания кишечника и недифференцированный спондилит. Многие авторы рассматривают ПА как воспалительное заболевание суставов, тесно связанное с псориазом, и как серонегативное по ревматоидному фактору. По нашему мнению, ПА представляет собой хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, которое характеризуется преимущественной локализацией воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате и приводит к развитию эрозивного артрита, сакроилиита, спондилоартрита, энтезита и внутрисуставного остеолиза.

Серьезных работ по эпидемиологии ПА не проводилось. Однако известно, что псориаз (чешуйчатый лишай) поражает от 1 до 3 % населения, из них у 14–47 % наблюдается артрит и/или спондилит [1]. Столь широкий разброс этого показателя связан со многими факторами, при этом решающее значение имеет выбор диагностических критериев. В комплексном исследовании С. Salvarani и соавт. [2], в которое в качестве экспертов были привлечены ревматологи и дерматологи, распространенность ПА в различных климатических зонах оказалась одинаковой и составила 36 %, при этом использовались критерии Европейской группы по изучению спондилоартритов (ESSR). Что же касается распространенности ПА в общей популяции, то она составляет 0,04–1,4 %, причем в некоторых странах, например в Италии, это заболевание встречается чаще, чем ревматоидный артрит (РА).

Патологический процесс при ПА не ограничивается только поражением кожи, ногтевых пластинок и опорно-двигательного аппарата. Нередко наблюдаются выраженные системные проявления, включая высокую и длительную лихорадку, лимфаденопатию, значительные трофические нарушения, аортит, кардит, гепатопатию, диффузный гломерулонефрит, амилоидоз почек и т. д. По своему течению ПА имеет в целом ту же степень тяжести, что и РА. При этом заболевании наблюдается неуклонно прогрессирующее течение, нередко – рефрактерность к проводимой терапии, быстрое развитие функциональной недостаточности опор-

но-двигательного аппарата, ранняя инвалидизация. У преобладающего большинства больных развивается деструктивный (эрозивный) артрит и формирование анкилозов. Факторами риска тяжелого течения ПА являются мужской пол, развитие заболевания до 30 лет, экссудативный, эритродермический и пустулезный псориаз, дебют заболевания – с поражения периферических суставов и позвоночника. При ПА наблюдается увеличение смертности по сравнению с популяционной (у мужчин на 59 % и у женщин на 65 %) [1]. Основными причинами летальных исходов являются метаболические нарушения и вызванные ими обструктивные заболевания сосудов сердца и мозга, хроническая почечная недостаточность как следствие амилоидной нефропатии, болезни системы дыхания, злокачественные опухоли, а также осложнения проводимой терапии (гемоцитопении, печеночная недостаточность).

Клинико-рентгенологическая и лабораторная картина ПА имеет большое количество перекрестных симптомов с воспалительными ревматическими заболеваниями, особенно с РА и АС, что создает подчас сложную диагностическую ситуацию. Трудности своевременной диагностики ПА обусловлены также чрезвычайной вариабельностью его проявлений, многообразием клинико-анатомических вариантов суставного синдрома и вариантов дебюта, различными сочетаниями основных синдромов. Столь важный для распознавания признак, как псориаз кожи и/или псориатическая ониходистрофия, не всегда четко прослеживаются или могут появиться спустя 5 и более лет от начала болезни. Нет при ПА и других патогномоничных клинических симптомов, а также специфических биохимических или иммунологических маркеров. Все это приводит к неудовлетворительному уровню правильного и своевременного распознавания этого заболевания.

До последнего времени нет общепринятых диагностических критериев ПА, хотя в литературе имеются несколько их вариантов, предложенных различными авторами. На I Всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту впервые были представлены классификационные критерии, разработанные группой CASPAR (The Classification of Psoriatic ARthritis) [3]. Они основаны на изучении 588 больных с ПА и 536 с синдромосходными заболеваниями, включая 383 – с РА, 72 – с АС, 38 – с недифференцированным артритом, 14 – с системными заболеваниями соединительной ткани, 28 – с другими нозологическими формами.

Этиология псориаза и ПА до сих пор не расшифрована, поэтому его терапия является патогенетической, и в ее основе лежит расшифровка интимных механизмов развития псориаза и ассоциированного с ним артрита, при этом следует иметь в виду, что между этими двумя патологическими процессами (заболеваниями?) существует тесная взаимосвязь и взаимообусловленность. Имеется большое количество доказательств, подтверждающих общие механизмы их развития, однако существуют и принципиальные различия [4, 5]. Основу патологических изменений при псориазе составляют гиперпролиферация эпидермиса с нарушением дифференциации клеток и воспалительной инфильтрацией эпидермиса и дермы. Эти процессы опосредуются главным образом активированными Т-клетками или антиген-презентирующими клетками. Главными антиген-презентирующими клетками при псориазе являются клетки Лангерганса. При ПА, так же как и при псориазе, основу иммунологических нарушений составляет активация клеточного иммунного ответа с веду-

щей ролью Т-лимфоцитов [6]. Иммуногистохимический анализ псориаптических папул показал, что инфильтрация Т-клетками предшествует появлению манифестного псориаза и что Т-клеточные инфильтраты кожи и синовиальной оболочки в основном состоят из CD8+Т-лимфоцитов, хотя в них немало и CD4+Т-лимфоцитов. Эти клетки продуцируют цитокины Th1-типа, например фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-2 или интерферон (INF- γ), которые обладают провоспалительной активностью. Т-клетки, локализуясь в синовии, способны стимулировать пролиферацию кератиноцитов, т. е. наиболее значимого стигмата чешуйчатого лишая.

В патогенезе псориаза и ПА существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [7]. При ПА наблюдается преобладание провоспалительных цитокинов в очагах поражения кожи, крови, синовиальной жидкости, в синовиальной оболочке и воспаленных энтезах, причем его концентрация коррелирует с активностью заболевания. Их уровень в синовиальной жидкости оказался существенно выше при ПА, чем при остеоартрозе, но ниже, чем у больных РА. Однако, по данным R. Ritchlin и соавт. [8], экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, в частности ФНО- α , ИЛ-2, INF- γ и особенно ИЛ-10, напротив, выше при ПА, чем при РА. Результаты этих исследований позволяют предполагать наличие существенных различий в механизмах развития ПА и РА.

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит ФНО- α , обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью. Этот цитокин синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками и имеет широкий спектр биологических эффектов. Он повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию. ФНО- α путем активации факторов транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, INF- γ и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8 или RANTES), а также других медиаторов воспаления. Кроме того, воздействуя на гепатоциты, он регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. ФНО- α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Он принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, и, возможно, является ответственным за развитие внутрисуставного остеолита у больных ПА, столь характерного для этого заболевания.

Исследованиями последних лет установлена взаимосвязь между отдельными генами предрасположенности к псориазу и ПА с экспрессией отдельных цитокинов [12]. Так, показана достоверная ассоциация между HLA-Cw6, обычно выявляемого у больных псориазом и ПА молодого возраста, с ФНО- α , а также генов предрасположенности семейства PSORS, расположенных в локусах 1, 3, 6 с ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8. Эти данные представляют большой интерес и являются своеобразным «мостом» между генетической и иммунологической концепциями псориаза и ПА, а также ключом к развитию их генной коррекции.

Целью терапии ПА является достижение полной или частичной ремиссии и существенное снижение темпов рентгенологического (структурного) прогрессирования вплоть до его прекращения. Такая цель может быть достигнута назначением иммуноактивных средств, что и представляет собой содержание базисной противовоспалительной терапии. Логическим обоснованием такой терапии явились результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об иммунном воспалении как основе тканевых изменений при этом заболевании. Необходимость применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) подчеркивается хроническим течением ПА с неуклонным его прогрессированием, которое, как правило, не удаётся прервать или замедлить другими методами лечения. При этом заболевании применяются метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин, цитостатики (хлорамбуцил, азатиоприн), нармного реже – соединения золота, ароматические ретиноиды (изотретиноин, этретионат), колхицин, микофенолат мофетил. Далеко не все они нашли широкое применение в терапии осложненного псориаза из-за относительно низкой эффективности и возможности развития серьезных побочных реакций при их длительном применении.

Лучшим БПВП является метотрексат, который рассматривается как «золотой» стандарт такой терапии не только при РА, но и ПА. Его болезнь-модифицирующие свойства являются общепризнанным фактом. Он обладает высокой активностью при лечении генерализованного экссудативного, пустулезного и эритродермического псориаза, т. е. наиболее тяжелых вариантов этого дерматоза. Метотрексат, являясь структурным аналогом фолиевой кислоты, тормозит синтез нуклеиновых кислот, активно вмешивается в репродукцию клеток и этим самым угнетает ускоренный эпидермопоэз. При ПА доказано положительное влияние метотрексата на отдельные параметры суставного синдрома и активность воспалительного процесса, причем и в случаях наличия рефрактерности к другим БПВП [14]. Положительное влияние метотрексата на суставной синдром у больных осложненным псориазом связано с его высокой концентрацией в синовиальной жидкости и в воспаленных энтезах. Однако метотрексат проявляет свою эффективность далеко не во всех случаях. Для достижения терапевтического эффекта при злокачественном течении ПА приходится прибегать к высоким дозам (100 мг/нед), которые являются небезразличными для организма. Терапия метотрексатом более чем в половине случаев приводит к нежелательным эффектам, порой очень серьезным, требующим не только немедленной отмены препарата, но и проведения интенсивных мероприятий, направленных на их устранение. Кроме того, метотрексат в низких (10–15 мг/нед) и средних дозах (30 мг/нед) редко задерживает прогрессирование заболевания. Все вышеприведенное свидетельствует о необходимости поисков иных технологий в терапии ПА.

В этом плане заслуживают внимание биологические агенты. Их введение в клиническую практику явилось одним из самых значимых достижений теоретической и клинической медицины на рубеже XX–XXI веков. Универсальная роль ФНО- α в патогенезе воспаления послужила основанием для изучения эффективности блокаторов этого цитокина в лечении различных заболеваний иммунной природы. В настоящее время широко изучается целый ряд ингибиторов этого провоспалительного цитокина, например адалимумаб, содержащий полностью гуманизированные моноклональные антитела, этанерцепт, моноклональные антитела к раст-

воримому рецептору этого цитокина и др. Наиболее известен инфликсимаб – селективный антагонист ФНО- α , представляющий собой химерные моноклональные IgG1-антитела. Эти антитела, полученные генноинженерным путем, с высокой аффинностью, авидностью и специфичностью связываются с ФНО- α и этим самым инактивируют его провоспалительную активность [15]. После внутривенного введения инфликсимаб длительное время циркулирует в крови, что позволяет вводить его один раз в 4–8 недель. Он обладает высокой специфичностью, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы [11]. Известно, что ингибиторы ФНО- α при серонегативных спондилоартритах, к которым относится и ПА, демонстрируют высокую терапевтическую активность. При АС мы наблюдаем яркий и быстрый «драматический» эффект уже после первой инфузии инфликсимаба с полным разрешением боли в позвоночнике и ригидности, т. е. основных проявлений этого заболевания. Часто уже на следующий день больные прекращают принимать нестероидные противовоспалительные препараты, которые до начала терапии биологическими агентами они регулярно принимали в течение многих месяцев. Инфликсимаб при АС оказывает ярко выраженное противовоспалительное действие и способствует разрешению не только артрита, спондилита и энтезита, но также вызывает снижение частоты обострений острого переднего увеита [16]. Эффективность инфликсимаба у больных АС доказывает динамика показателей, полученных при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17]. Этот метод позволяет документировать достоверное снижение интенсивности воспаления в позвоночнике уже на 6-й и 12-й неделе терапии. В последующие два года лечения позитивная динамика показателей МРТ нарастает, хотя воспалительный процесс продолжает оставаться, демонстрируя целесообразность проведения длительной (многomesячной и многолетней) терапии этим препаратом. Следует иметь в виду, что картина МРТ не всегда коррелирует с клинической симптоматикой спондилита и активностью заболевания. Инфликсимаб эффективен и при воспалительных заболеваниях кишечника. При болезни Крона, осложненной развитием кишечных свищей, три инфузии инфликсимаба способствуют развитию стойкой клинической ремиссии [18].

Большой интерес представляют результаты исследования van der Bosch F и соавт. [19], которые сообщили об эффективности и переносимости терапии инфликсимабом у 107 больных с серонегативными спондилоартритами, включая 63 – с АС, 10 – с недифференцированным спондилоартритом и 34 – с ПА. Длительность непрерывной терапии составила 5 лет. Инфликсимаб вводился в обычном режиме в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделе и далее каждые 8 недель. Значительное улучшение основных показателей наблюдалось в первые 12 месяцев лечения и продолжало нарастать параллельно длительности терапии. К концу лечения активность воспалительного процесса снизилась в 10 раз по сравнению с исходным уровнем, функция суставов и позвоночника улучшилась более чем в три раза, а глобальная оценка врачом тяжести заболевания – в 53 раза (см. таблицу). Особенно интересным представляется тот факт, что частичная ремиссия заболевания по критериям ASAS наблюдалась в половине случаев.

В этом исследовании у 25 больных было зарегистрировано 31 нежелательное явление, которые не всегда связаны непосредственно с проводимой

Показатель	До лечения	1-й год	3-й год	5-й год
BASDAI	51	13	8	5
BASFI	58	24	23	17
Глобальная оценка пациентом	66	12	23	17
Глобальная оценка врачом	53	8	1	1
Частичная ремиссия ASAS, %		32	37	50

терапией. У троих больных на фоне лечения развились злокачественные опухоли кожи. Один пациент умер от дыхательной недостаточности как осложнения неврологического дегенеративного заболевания. У 83 % больных выявлялись антинуклеарные антитела, но ни у одного из них не наблюдалось симптоматики системной красной волчанки.

Инфликсимаб проявляет свою высокую терапевтическую активность как при псориазе, так и при ПА. Монотерапия инфликсимабом способствует нормализации пролиферации и дифференциации кератиноцитов, уменьшает клеточную инфильтрацию в коже и синовиальной оболочке CD4+ и CD8+ T-лимфоцитов и NR-клеток, а также уменьшает интенсивность воспаления в эпидермисе и тканях сустава. Он нормализует дисрегуляцию ангиогенеза в коже и в синовиальной оболочке, снижает экспрессию ангиопротейна-1 и ангиопротейна-2, VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и металлопротеиназы [20].

У больных с тяжелым псориазом эффективность инфликсимаба близка к эффективности циклоспорина, а в ряде случаев превышает ее, включая и тех, у которых наблюдается рефрактерность практически ко всем видам антипсориазической терапии [21, 22]. U. Chaudhari и соавт. в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании изучали эффективность монотерапии различных доз инфликсимаба у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением бляшечного псориаза, торпидного к локальным кортикостероидам [22]. Всего проводили три инфузии инфликсимаба (исходно, через две и через 6 недель). После проведенного лечения продолжали наблюдать больных еще в течение 26 недель. К 10-й неделе хороший и отличный эффект, вплоть до полного разрешения кожных высыпаний, получен у 82 % больных, принимавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, у 91 % – 10 мг/кг и только у 18 % – в группе плацебо. За этот же период средние показатели индекса PASI (индекс тяжести и распространенности псориаза) достоверно снизились по сравнению с плацебо ($p < 0,0003$), что наблюдалось уже к концу второй недели после первой инфузии инфликсимаба. К концу наблюдения у 55 % больных сохранялось снижение PASI на 50 % и у 48 % – на 75 %. После трёх внутривенных инфузий клиническая ремиссия, сопровождающаяся полным разрешением псориазических кожных высыпаний, продолжалась не менее 6 месяцев у половины больных без каких-либо дополнительных лечебных мероприятий.

Интересные результаты терапии инфликсимабом получены на больших выборках. В долгосрочном многоцентровом (32 центра) двойном слепом исследовании (EXPRESS) лечению было подвергнуто 378 больных с бляшечным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести [23]. Площадь поражения псориазом у всех больных была не менее 10 % и индекс PASI не менее 12. Инфликсимаб назначался по 5 мг/кг массы тела. На 10-й неделе у 80 % больных зарегистрировано улучшение кожного процесса на 75 % (PASI75) по сравне-

нию с исходным состоянием и на 57 % – у 90 % (PASI90), а в группе плацебо – у 3 % и у 1 % соответственно. На 24-й неделе PASI75 имело место у 82 % больных на инфликсимабе и только у 4 % контрольной группы и PASI90 – у 58 % и 1 % соответственно. Спустя 12 месяцев от начала непрерывной терапии инфликсимабом 61 % больных соответствовали PASI75 и 45 % – PASI90. В этом же исследовании анализировали динамику псориатической ониходистрофии, обычно крайне резистентной к проводимой терапии, по показателю NAPSI. К концу лечения положительная динамика состояния ногтевых пластинок наблюдалась у большинства больных. Это исследование документирует долгосрочную эффективность инфликсимаба у больных псoriasisом. Быстрый и выраженный клинический эффект монотерапии инфликсимабом свидетельствует о ФНО- α как провоспалительном медиаторе, занимающем ключевое положение в патогенезе псoriasisа. Следует отметить, что этот препарат в большей степени способствует регрессу кожных высыпаний, чем этанерцепт или адалимумаб.

Результаты лечения инфликсимабом не менее убедительны при ПА и свидетельствуют о его выраженном противовоспалительном потенциале и его способности ингибировать рентгенологическое прогрессирование. Наиболее значимым представляется мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование IMPACT (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) [24]. Эффективность инфликсимаба была оценена у 102 больных активным ПА, у которых было 5 и более воспаленных суставов. Больные основной группы принимали инфликсимаб (5 мг/кг) и контрольной – плацебо. Длительность терапии составляла 50 недель. Первые 16 недель оно было двойным слепым, а затем до конца исследования – открытым. В основной группе ACR20, ACR50 и ACR70 достигли 69, 49 и 29 % больных соответственно, а в контрольной – 8,0 и 0 %. Положительная динамика индекса PASI в основной группе наблюдалась у 80,7 % больных, в то время как в контрольной этот показатель, напротив, ухудшился у 36 %. В этой работе авторы показали эффективность антагонистов ФНО- α в плане воздействия на все проявления ПА. Инфликсимаб способствовал разрешению не только периферического артрита, спондилита и псoriasisа, но также дактилита, костного ремодулирования и энтезита. Это тем более важно, что ПА некоторыми авторами рассматривается с позиций генерализованной энтезопатии. Так, к 50-й неделе достоверно уменьшилось количество больных с дактилитами ($p < 0,001$) и энтезопатиями ($p < 0,0016$). Интересно, что результаты терапии статистически не отличались у тех больных, которые получали сочетанную терапию инфликсимабом и метотрексатом, и у тех, которым метотрексат не вводился.

В рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT II (Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial) участвовали 200 больных ПА, которые прекратили терапию метотрексатом, но продолжали принимать какой-либо другой болезнь-модифицирующий препарат [25]. Длительность терапии инфликсимабом составила два года. У всех больных наблюдался активный воспалительный процесс в суставах, при этом число воспаленных суставов было 12 и болезненных – 23. В этом трайле была подтверждена высокая эффективность инфликсимаба на различные проявления ПА. На фоне антицитокиновой терапии снижение показателя ответа на проводимую терапию (PsARC) наблюдалось у 77 % больных и только у 27 % – из группы плацебо, а PASI75 зарегистриро-

вано у 65 и 2 % соответственно. Рентгенологический контроль с использованием модифицированного метода Шарпа, специально разработанного для ПА, показал, что инфликсимаб приостанавливает прогрессирование структурных изменений в суставах. Нарастание сужения суставной щели и прирост эрозий к 24-й неделе терапии инфликсимабом наблюдалось только у троих больных, а в группе плацебо – у 12. Эти данные согласуются с имеющейся точкой зрения, что блокаторы ФНО при ПА активно воздействуют на локальный и системный костный метаболизм, а также костное ремодулирование [26].

Инфликсимаб проявляет терапевтическую активность при ПА, рефрактерном к БПВП. Под наблюдением М. Feletar и соавт. находились больные ПА, торпидные к двум и более БПВП [27]. Доза препарата и режим его применения был стандартным. К 30-й неделе статистически достоверно изменился индекс PASI, концентрация С-реактивного белка, качество жизни больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и качество жизни дерматологических больных (HAQ, DQoL). Спустя 54 недели от начала терапии вышеперечисленные показатели в целом оказались в прежних пределах. Что касается числа болезненных и воспаленных суставов, то они имели лишь тенденцию к снижению.

Одним из важных вопросов терапии инфликсимабом является вопрос о его безопасности. Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследовании IMPACT 2, были аналогичны таковым, которые наблюдаются при лечении РА [24]. Гепатотоксичность у 200 больных ПА проявлялась увеличением значений АСТ и АЛТ более чем в два раза у 5 больных [25]. Более выраженная гепатотоксичность наблюдалась у больных с избыточным весом и сахарным диабетом, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, из-за имеющейся у них жировой дистрофии печени. Антиядерные антитела были выявлены у 9,9 % на 2-й неделе, причем у троих больных определялись антитела к ДНК, но ни у одного из них не появились клинические проявления волчаночноподобного синдрома. Анализ 1657 больных, которые участвовали в апробации инфликсимаба при псoriasisе и ПА в исследованиях SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS 2 и IMPACT 2, показал, что инфекционные осложнения наблюдались в 32,6 % случаев при введении 3 мг/кг и в 31,9 % – 5 мг/кг, в то время как на плацебо аналогичные осложнения имели место в 27,5 % случаев [28]. Инфузионные реакции чаще встречались при введении 3, а не 5 мг/кг, при этом серьезные реакции наблюдались лишь у 0,1 % больных. Развитие нежелательных явлений на фоне лечения инфликсимабом диктует необходимость проведения мониторинга с соответствующим лабораторным контролем.

Актуальным представляется вопрос о целесообразности назначения инфликсимаба с каким-либо иммуноактивным препаратом, прежде всего с метотрексатом или лефлуномидом, для нейтрализации антител к биологическому агенту. Хотя большинство исследователей полагают, что эффективность терапии инфликсимабом не зависит от его сочетания с иммуноактивным препаратом, существуют и другие мнения. S.T. Nicas с соавт. провели долгосрочное лечение инфликсимабом в комбинации с метотрексатом, циклоспорином А и кортикостероидами больных ПА с эритродермическим псoriasisом, ранее рефрактерном к назначению иммуносупрессантов и кортикостероидов, при этом доза иммуносупрессоров оставалась прежней [29]. К 52-й неделе число воспаленных суставов уменьшилось в 13 раз по сравнению с ис-

ходным показателем, число болезненных суставов – в 4 раза, глобальная оценка пациентом – в 3,5 раза. Уровень С-реактивного белка и показатель СОЭ нормализовались у всех больных. После третьей инфузии инфликсимаба 90 % поверхности кожи очистилось от псориатических высыпаний, а к концу лечения наблюдалось полное разрешение эффоресценций, при этом индекс PASI претерпел существенные изменения, и если до лечения он составлял 18,4, то после – 0,8.

Все вышеперечисленное позволяет сформулировать конкретные показания к терапии инфликсимабом у больных ПА, а именно:

- максимальная активность заболевания на протяжении трёх и более месяцев, не купирующаяся высокими дозами НПВП и кортикостероидами;
- полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома;
- множественные энтезисы;
- быстро прогрессирующее течение;
- рефрактерный к терапии кожный синдром;
- неэффективность или непереносимость не менее двух болезнь-модифицирующих препаратов;
- наличие нескольких факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Основными показаниями являются максимальная активность воспалительного процесса, которую не удается снизить назначением одного и более БПВП, неуклонно прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием эрозивных изменений во многих суставах и рефрактерный генерализованный экссудативный, эритродермический или пустулезный псориаз. По-видимому, данные показания следует расширить и целесообразно назначать такую терапию больным с ранней стадией ПА, где можно будет достигнуть более весомого результата.

Инфликсимаб отличается от базисных противовоспалительных препаратов, которые используются в ревматологии для подавления воспалительного процесса, многими своими особенностями. Диапазон его биологического действия намного шире, а лечебный потенциал выше, чем у стандартных базисных препаратов. Существенным его отличием является быстро наступающий эффект, сопоставимый с аналогичным эффектом кортикостероидов, но в отличие от них он способен не только активно воздействовать на клинические проявления основных синдромов или контролировать течение ПА, но и тормозить его рентгенологическое прогрессирование, а также воздействовать на костное ремодулирование и способствовать обратному развитию энтезисов. Инфликсимаб позитивно влияет на психоэмоциональное состояние больных, улучшает качество жизни больных с поражением опорно-двигательного аппарата и качество жизни дерматологических больных. Преимущество терапии этим биологическим агентом заключается и в низком проценте нежелательных явлений при его краткосрочном и долгосрочном применении.

Литература

1. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In: Oxford textbook of rheumatology. Maddison PJ, Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N., eds. New-York.: Oxford University Press, 1998: 1071–84.
2. Salvarani C., Lo Scocco G., Macchioni P. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients // J Rheumatol 1995; 22: 1499–503.

3. Hellivell P., Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis: results from the CASPAR study. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm 2006; № 97.
4. Mease P.J. TNF β therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 755–58.
5. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin Exp Dermatol 2001; 26: 333–37.
6. Griffiths CEM. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes for psoriasis // Brit J Rheumatol 1997; 36: 409–12.
7. Cuchacovich R.S., Japa S., Aris A. et al. Cytokine profile in psoriatic arthritis: predominance of Th1 derived proinflammatory cytokines // Arthritis Rheum. 2000; 43 (Suppl. 9): 102.
8. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New applications for TNF inhibition. Immunex, Philadelphia, 2000, 9–20.
9. Mease P. TNF β therapy in psoriatic arthritis and psoriasis // Ann Rheum Dis 2004; 63, 7: 755–58.
10. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers // Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl II): 78–82.
11. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005, 56 с.
12. Gulliver W.P. Psoriasis – gene to clinic. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm 2006; № 1.
13. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000212.
14. Pioro M.H., Cash J.M. Treatment of refractory psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21: 129–49.
15. Ремикейд. Монография по препарату. Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ. 2005, 55 с.
16. Braun J., Baraliakos X., Brand J. et al. Persistent clinical response to the anti TNF alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 year // Rheumatology 2005; 64: 670–76.
17. Braun J. MRI as an outcome measure in clinical trials in ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl III): 43.
18. Hanauer S., Feagan D., Van Deventer S. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial // Lancet 2002; 359: 1541–49.
19. Van der Bosch F., Devinck M., Kruithof E. et al. A prospective long-term study of the efficacy and safety of infliximab in 107 patients with spondyloarthritis // Arthritis Rheum 2004; 50 (Suppl): S611.
20. Ritchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis // Rheum Dis Clin North Am 2006; 32: 75–90.
21. Gottlieb A.B. Infliximab for psoriasis // J Am Acad Dermatol 2003; 49 (Suppl 2): 112–17.
22. Chaundhari U., Romano P., Mulcahy L.D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial // Lancet 2001; 357: 1842–47.
23. Reich K., Nestle F.O., Kim P. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial // Lancet 2005; 366: 1367–74.
24. Antoni C., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestation of psoriatic arthritis. Results from Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) // Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1227–36.
25. Van der Heijde D., Kavanaugh A., Beutler A. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis: results from IMPACT 2 trial // Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl III): 109.
26. Gibbs A., Murray B., Radovits B. et al. Early changes in markers of bone metabolism in patients with psoriatic arthritis treated with anti-TNF β therapy: a comparison with rheumatoid arthritis. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm 2006; № 91.
27. Feletar M., Brockbank J.E., Scentag C.N. et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients // Ann Rheum Dis 2004; 63: 156–61.
28. Gordon K.B. Infliximab safety experience: data from clinical trials in patients with psoriatic disease. 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Stockholm 2006; № 120.
29. Nicas S.T., Vouglari P.V., Nakalou I.P. et al. Healing of psoriatic skin lesion, and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment // Ann Rheum Dis 2005; 64: 1665–67.