

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

В.И. Мазуров, Л.В. Илюшина, С.В. Долгих, Е.С. Жугрова, Р.Р. Самигуллина

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

INFLIXIMAB IN THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

V.I. Mazurov, L.V. Iljushina, S.V. Dolgikh, E.S. Zhugrova, R.R. Samigullina

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

В статье представлены основные вопросы этиологии и патогенеза анкилозирующего спондилита, диагностические критерии. Особое внимание уделено проблемам терапии данного заболевания с применением генно-инженерных биологических препаратов. Приведены некоторые результаты исследования ASSERT по эффективности и безопасности инфликсимаба.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, безопасность биологической терапии.

The etiology, pathogenesis and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis are present. Particular attention is paid to the problems of therapy of this disease with the use of biological agents. Some results of the efficacy and safety study ASSERT of using infliximab are present.

Key words: ankylosing spondylitis, biological agents, infliximab, safety of biological therapy.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, – это хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, нередко протекающее с поражением периферических суставов и энтезисов, а в ряде случаев – глаз и луковицы аорты.

Распространенность АС коррелирует с частотой обнаружения HLA-B27 и варьирует от 0,15% до 1,4%. Заболевание развивается в 3–10 раз чаще у мужчин, преимущественно в возрасте 15–30 лет, чем у женщин [1, 2].

Этиология и патогенез анкилозирующего спондилита

Этиология АС до сих пор остается неизвестной. Как и другие ревматические заболевания, риск развития АС ассоциирован с генетической предрасположенностью, в частности более чем у 90% больных обнаруживают один из генов I класса главного комплекса гистосовместимости – HLA-B27. Однако наличие HLA-B27 нельзя считать признаком обязательного возникновения АС. В эксперименте на трансгенных мышцах, которым был перенесен HLA-B27 антиген человека, отмечено, что у самцов преобладали такие клинические проявления, как воспаление кишечника, синовит задних лапок,

спондилит, орхит, увеит, изменение кишечной флоры. Однако при содержании в стерильных условиях у этих животных не развивался спондилоартрит, что подтверждает важное значение не только генетических факторов, но и влияния внешней среды и триггеров в развитии АС [3].

При АС наблюдаются следующие нарушения в работе клеточного звена иммунной системы: депрессия CD8⁺ Т-клеточного звена иммунного ответа, активизация CD4⁺ лимфоцитов, а также гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли ФНО-α, которому принадлежит ключевая роль в индукции и поддержании воспаления.

Патоморфология анкилозирующего спондилита

Патоморфология при АС имеет существенные отличия от ревматоидного артрита (РА), что, по-видимому, и определяет особенности ответа на лекарственную терапию. Если при РА воспалительный процесс начинается с синовиальной оболочки, то при АС первично поражаются энтезы и кость в области прикрепления к ней энтезов, и лишь позднее, вторично, воспалительный процесс распространяется на синовиальную оболочку. Эти особенности развития

воспаления относятся не только к корневым и периферическим суставам, но и к поражению позвоночника, где формируются синдесмофиты, которые можно рассматривать как частный вариант генерализованной энтезопатии. В позвоночнике процесс начинается в поверхностных слоях фиброзного кольца межпозвоночного диска, затрагивая примыкающие к нему края тел позвонков. В передних и переднелатеральных их отделах развивается реактивное воспаление (остит), ведущее к формированию краевых эрозий и склерозированию данных участков. Пролиферативные процессы дают начало формированию костных мостиков-синдесмофитов за счет соединения с оссифицированными наружными слоями межпозвоночных дисков. С прогрессированием заболевания развиваются фиброзные и костные анкилозы межпозвоночных суставов. В периферических суставах (преимущественно суставах нижних конечностей) наблюдаются явления синовита с выраженным фиброзом синовиальной оболочки и капсулы и склонностью к оссификации и анкилозу.

Классификация и критерии диагноза анкилозирующего спондилита

Выделяют АС идиопатический, в том числе ювенильный, и АС в рамках других серонегативных спондилоартритов (псориатический артрит/спондилит, реактивный артрит, энтеропатические артриты).

Для постановки диагноза АС используются модифицированные Нью-Йоркские критерии АС (1984), чувствительность которых составляет 83%, а специфичность – 98%. При наличии рентгенологического и хотя бы одного клинического критерия диагноз считают достоверным; только клинические или только рентгенологические критерии – вероятный АС [1].

1. Клинические критерии:

- боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее 3 мес.), уменьшающиеся после физических упражнений, но сохраняющиеся в покое;
- ограничение движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях;
- ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с показателями у здоровых лиц (в зависимости от возраста и пола).

2. Рентгенологический критерий: сакроилиит двусторонний (II и более стадия по классификации Келлгрена) или односторонний (III–IV стадия по классификации Келлгрена).

Клиническая картина анкилозирующего спондилита

Анкилозирующий спондилит является гетерогенным заболеванием и может протекать в виде изолированного поражения позвоночника (центральная форма) или с одновременным поражением позвоночника, крупных суставов (прежде всего тазобедренных) и периферических суставов (периферическая форма). Характерным для АС является прогрессирующее поражение осевого скелета с нарастающим ограничением подвижности позвоночника и его деформацией.

Из общих симптомов для АС наиболее характерны общая слабость, снижение массы тела, субфебрилитет на фоне неспецифических воспалительных изменений в анализе крови: ускорение СОЭ, повышение С-реактивного белка. Однако лабораторные показатели активности системного процесса бывают повышены менее чем у 50% больных АС, при этом степень их увеличения невелика и плохо коррелирует с клиническими показателями активности болезни и эффективностью терапии.

Важнейшим проявлением АС является сакроилиит, для которого характерны жалобы больных на боли воспалительного характера в крестце, ягодицах, по задней поверхности бедер.

Вторым по значению ранним симптомом АС является боль и скованность в пояснице. Боль чаще усиливается к утру, но уменьшается после физических упражнений и горячего душа. Появляется тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника. Постепенно воспалительный процесс распространяется на вышележащие отделы позвоночника, вызывая ограничение подвижности. Периферический артрит на протяжении всей болезни отмечают более чем у 50% пациентов. Примерно у 20% больных (особенно у детей) АС может начинаться с периферического артрита, который может быть также временным проявлением заболевания и исчезать в процессе его течения. Характерным для АС является поражение тазобедренных (коксит) и плечевых суставов [3]. Особенности коксита при АС являются:

1. Боль воспалительного характера, иррадиирующая в паховую область, бедро, коленный сустав.
2. Коксит может развиваться до появления клинических и /или рентгенологических признаков сакроилиита.
3. Развивается значительное ограничение подвижности тазобедренного сустава, нарушение

отведения и ротации, формируется сгибательная контрактура, «утиная походка».

4. Является маркером тяжелого течения.

Воспаление энтезисов различной локализации при АС является одним из характерных признаков данного заболевания. Наиболее часто энтезиты развиваются в области пяток, локтевых, коленных, плечевых и тазобедренных суставов. Хронический воспалительный процесс в области энтезисов сопровождается деструкцией подлежащей костной ткани, а затем избыточным костеобразованием, что лежит в основе появления таких рентгенологических изменений, свойственных АС, как внесуставное эрозивное поражение кости, субхондральный остеосклероз, костная пролиферация («шпоры») и периостит.

При АС наблюдаются висцеральные поражения. Так, по данным разных авторов, у 10–30% больных АС имеется поражение глаз в виде переднего увеита, ирита, иридоциклита. Патология сердечно-сосудистой системы в варианте аортита, миокардита, перикардита, миокардиодистрофии, вальвулита аортального клапана или поражения проводящей системы сердца встречается примерно в 20% случаев АС, достигая 50% и более при продолжительности заболевания 15–20 лет. Специфичным поражением легких при АС считается развитие апикального пневмофиброза, который встречается нечасто (3–4%). Вследствие ограничения дыхательной экскурсии легких, развития кифоза и поражения реберно-позвоночных суставов постепенно формируется эмфизема легких. Редкими проявлениями АС являются IgA-нефropатия и амилоидоз почек. У некоторых больных выявляются признаки поражения периферической нервной системы: моно/полиневриты, а также последствия атланта-аксиального подвывиха, переломов С5-С6 позвонков с параплегией.

В соответствии с консенсусом ASAS (Международной ассоциации по изучению АС) инструментами для оценки статуса болезни являются индексы, разработанные Королевским Национальным госпиталем ревматических болезней в г. Бате (Великобритания): Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) и Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index индекс (BASRI). Для количественной оценки общей активности АС используют индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), значение которого 4 и более балла свидетельствует о высокой активности заболевания.

Актуальность использования индексов для определения течения и активности заболевания связана в том числе и с необходимостью своевременной оценкой эффективности проводимой терапии, в том числе генно-инженерными биологическими анти-ФНО- α препаратами.

Европейской антиревматической лигой (EULAR) в 2009 году предложен индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), который учитывает не только клинические данные, но и такие лабораторные показатели активности иммунновоспалительного процесса, как С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов.

ASDAS (СРБ) = $0,12 \times \text{боль в спине} + 0,06 \times \text{продолжительность утренней скованности} + 0,11 \times \text{общая активность заболевания пациентом} + 0,07 \times \text{боль/припухлость периферических суставов} + 0,58 \times \text{Ln (СРБ+1)}$.

ASDAS (СОЭ) = $0,08 \times \text{боль в спине} + 0,07 \times \text{продолжительность утренней скованности} + 0,11 \times \text{общая активность заболевания пациентом} + 0,09 \times \text{боль/припухлость периферических суставов} + 0,29 \times \sqrt{\text{СОЭ}}$.

В формулах СРБ в мг/л, СОЭ в мм/ч, остальные параметры по шкале от 0 до 10.

Критерии оценки ASDAS:

<1,3 баллов – низкая активность заболевания.

>1,3<2,1 баллов – умеренная активность.

>2,1<3,5 баллов – высокая активность.

>3,5 баллов – очень высокая активность.

Рентгенологические изменения при анкилозирующем спондилите

Воспаление крестцово-подвздошных суставов не всегда сопровождается выраженными болями, но при этом формируются изменения суставного хряща и костей, которые позволяют выявить рентгенологические методы исследования (рентгенография, МРТ) [3]. Отсутствие сакроилиита вызывает большие трудности при верификации данного заболевания. В целом для АС характерны следующие рентгенологические проявления:

1. Двусторонний сакроилиит 2 стадии и /или односторонний 3–4 стадии.

2. Оссификация связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца (единичные или множественные синдесмофиты, симптом «бамбука»).

3. Одно- и/или двусторонний коксит.

4. Передний спондилит (эрозивное поражение передних углов позвонков и их квадратизация).

5. Деструкция дисков и их оссификация.
6. Недеструктивный краевой склероз тел позвонков.
7. Оссифицирующий капсулит.
8. Остеопения/остеопороз позвонков.
9. Неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов.
10. Эрозии, остеосклероз, остеофитоз, перистальные наслоения пяточных костей и костей таза.

Рентгенологическое исследование отделов позвоночника на ранних стадиях заболевания имеет меньшее значение для постановки диагноза, но обязательно проводится для дальнейшего сравнительного анализа выявляемых изменений по мере прогрессирования болезни, а также для исключения возможных других причин болей в позвоночнике.

Принципы лечения анкилозирующего спондилита

Основными принципами терапии АС являются комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболевания, разработка индивидуального подхода к лечению больных на разных этапах терапии. При проведении патогенетической терапии важным является раннее назначение препаратов, снижающих вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов, а также постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий, возможного развития побочных реакций и своевременная коррекция программы лечения. Основные направления медикаментозной терапии направлены на купирование болевого синдрома (симптоматическая терапия), подавление активности воспалительного процесса и снижение темпов прогрессирования заболевания, профилактику прогрессирования структурных изменений. В каждом конкретном случае объем проводимой лекарственной терапии определяется клинической формой заболевания, степенью выраженности воспалительного процесса, наличием или отсутствием системных проявлений, функциональной способностью суставов и позвоночника.

Противовоспалительная терапия включает симптом-модифицирующие (СМАРП) и болезнь-модифицирующие (БМАРП) антиревматические препараты. К препаратам первой группы относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК), которые не оказывают влияние или мало влияют

на темпы прогрессирования костно-хрящевой деструкции. Болезнь-модифицирующие (БМАРП) антиревматические препараты способны активно вмешиваться в течение хронических воспалительных заболеваний суставов, задерживать анкилозирование суставов, а значит, способствуют сохранению функционального состояния суставов и позвоночника в течение длительного периода, однако при АС они не имеют должного эффекта и не тормозят прогрессирование заболевания.

Обязательным компонентом лечения у всех больных считают ежедневное выполнение комплекса упражнений, направленных на поддержание максимально возможного объема движений в позвоночнике и крупных суставах и укрепление скелетных мышц.

Терапия НПВП

НПВП продолжают считаться препаратами «первого ряда» в лечении АС. Они позволяют уменьшить воспаление, боль и сохранять правильную осанку. Механизм действия НПВП связан со снижением активности ферментативных систем, участвующих в синтезе, депонировании, высвобождении и превращении биологически активных аминов (гистамина, серотонина, кининов, и, особенно, простагландинов). Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции, в частности, вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты. Они активируют также процессы перекисного окисления липидов в очаге воспаления, способствуют образованию свободных радикалов. Поэтому НПВП, устраняя их эффекты, предупреждают образование и освобождение свободных радикалов и тем самым ограничивают воспалительный процесс.

При выборе наиболее эффективного препарата для конкретного пациента должны быть при необходимости поочередно оценены два – три НПВП различной химической структуры в максимальных суточных дозах. До сих пор ни в одном из многочисленных сравнительных исследований не было установлено достоверных преимуществ одного НПВП перед другим. Во многих странах предпочтение врачей и пациентов по-прежнему отдается индометацину и диклофенаку натрия, однако следует также помнить и о возможности развития НПВП-гастропатии.

В последние годы появились данные о замедлении прогрессирования рентгенологических изменений позвоночника у пациентов АС, ежедневно принимавших НПВП в течение 2 лет.

Однако существенных различий в клинических результатах применения разных схем лечения не было; и требуется подтверждение полученных данных в других исследованиях.

Терапия глюкокортикоидами (ГК)

Применение ГК при АС в небольших дозах внутрь неоправданно и даже может уступать по эффективности НПВП. Системная терапия ГК назначается больным АС при наличии множественного поражения суставов экссудативного характера, упорном коксите, рефрактерном к другим видам медикаментозной терапии, а также у больных с серьезными системными проявлениями (аортите с симптомокомплексом стенокардии, формировании пороков сердца, болезни Берже, синдроме «конского хвоста»). Как правило, у больных отмечаются также высокие концентрации острофазовых белков и сохраняется активность воспалительного процесса на протяжении трех и более месяцев. Выбор начальной дозы ГК, определение продолжительности терапии и темпов снижения дозы следует проводить с учетом стандартизированных клинико-лабораторных показателей активности процесса и характера заболевания. При этом отмечается большая вероятность по сравнению с другими ревматическими заболеваниями развития остеопороза и патологических переломов, а также развитие побочных эффектов системной гормонотерапии. При артрите периферических суставов (кроме тазобедренных), упорных энтезитах быстрый эффект достигается внутрисуставными инъекциями глюкокортикоидов, что также способствует существенному подавлению и общей воспалительной активности процесса. При стойком обострении, артрите тазобедренных суставов, развитии жизнеугрожающих состояний, рефрактерности к проводимой терапии, быстрый и выраженный клинический эффект можно получить при использовании «пульс-терапии» метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг № 1–3. Но положительный эффект сохраняется непродолжительное время, и уже спустя 3 месяца показатели воспалительной активности достигают прежнего уровня.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП)

Данная группа препаратов уменьшает выраженность суставного синдрома, включая боли и экссудативный компонент воспаления, сни-

жают лабораторные показатели активности и улучшают функцию пораженных суставов, а также тормозят иммунологические проявления заболевания и активно влияют на темпы прогрессирования костно-хрящевой деструкции; способны вызывать частичную или полную клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Однако эффективность терапии БМАРП при АС низкая. В настоящее время при периферической форме АС из группы БМАРП доказана эффективность лишь сульфасалазина. При центральной форме заболевания препараты данной группы не показаны (рис. 1).

Образование, упражнения, физиотерапия, реабилитация, общества пациентов, группы само- и взаимопомощи	НПВП		Анальгетики	Хирургия
	Аксиальная форма	Периферическая форма		
		Сульфасалазин		
		Сульфасалазин		
		Блокаторы ФНО-α		

Рис. 1. Рекомендации ASAS/EULAR при анкилозирующем спондилите

Биологические препараты в лечении анкилозирующего спондилита

В конце XX в. были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства – генно-инженерные биологические препараты. Термин «биологические препараты» применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам [4, 5].

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и доказанное торможение деструкции суставов. Эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе БПВП. В то же время особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие яркого улучшения, что объединяет биологическую терапию с методами интенсивной терапии. Эффективность этой группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных с анкилозирующим спондилитом значительно выше по сравнению с больными РА: показатели качества жизни, связанные со здоровьем и особенно эмоциональным статусом, через 3 и 6 мес. терапии улучшались достоверно чаще у больных АС.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы 7 препаратов из группы генно-инженерных биологических:

- инфликсимаб – химерные моноклональные антитела к ФНО- α ,
- адалимумаб – человеческие моноклональные антитела к ФНО- α ,
- этанерцепт – растворимый рецептор к ФНО- α ,
- ритуксимаб – химерные моноклональные антитела к антигенам CD20-клеток (В-лимфоцитов),
- тоцилизумаб – гумонизированные моноклональные антитела к растворимому и фиксированному на клетках рецепторам к интерлейкину-6,
- абатацепт – ингибитор активации Т-лимфоцитов за счет блокады CTL-4 (лиганды Т-клеток),
- цертулизумаба пэгол – пегелированный Fab-фрагмент к ФНО- α .

В лечении АС наиболее эффективными оказались моноклональные антитела к ФНО- α . Наибольший опыт применения в мире связан с инфликсимабом, который представляет собой моноклональные антитела к ФНО- α , полученные с помощью гибридной техники. Это химерный белок на 75% человеческого и на 25% мышиноного происхождения. Он связывается со всеми формами ФНО- α : растворимым мономером, растворимым тримером, трансмембран-

ной формой и формой, связанной с рецептором [11, 12].

Инфликсимаб способен существенно улучшать состояние многих больных с АС. Так значимый положительный эффект (снижение BASDAI на >50%) отмечается примерно у половины больных. Полная ремиссия, однако, возникает в единичных случаях. Следует принимать во внимание, что эти данные получены в клинических исследованиях, особенностью которых был отбор пациентов со значительной длительностью АС (10 лет и более). Применение ингибиторов ФНО- α на ранних этапах болезни может привести к большему успеху [6].

Лечебный эффект инфликсимаба при АС был оценен в крупном многоцентровом исследовании ASSERT (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy), проведенном в 33 центрах Европы и Америки. В нем приняли участие 279 пациентов. В соответствии с критериями рабочей группы по оценке АС при назначении инфликсимаба улучшение по сравнению с группой плацебо развилось в 3 раза чаще, а значительное улучшение – в 22 раза чаще. Аналогичным образом, признаки активного воспаления в тканях позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у лечившихся инфликсимабом уменьшились в среднем на 73%, тогда как среди получавших плацебо динамики не было (рис. 2).

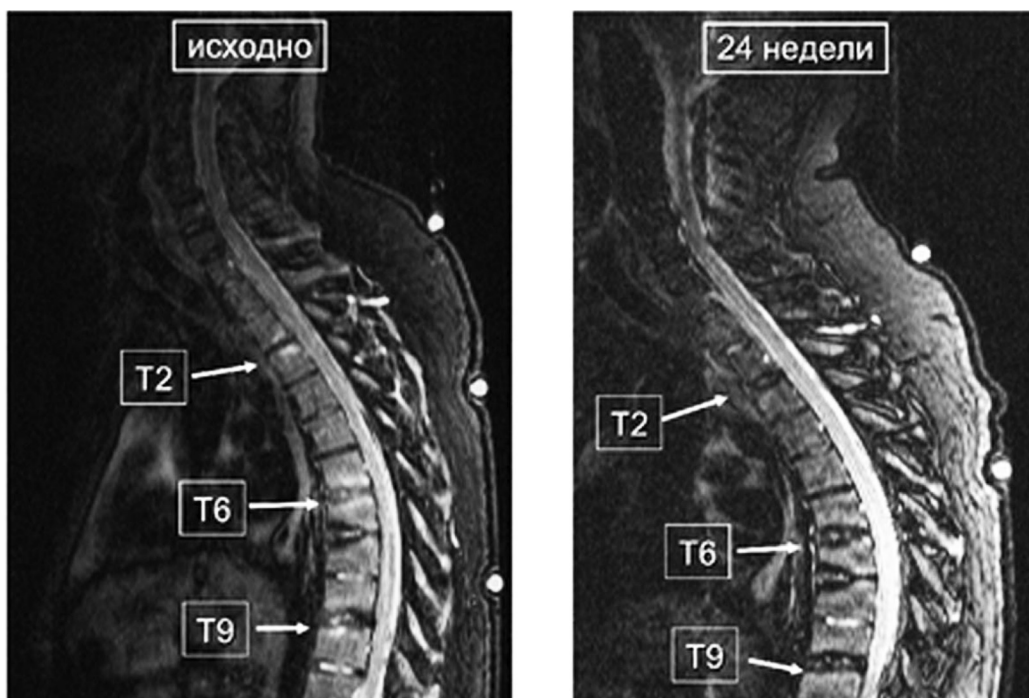


Рис. 2. Исследование ASSERT: динамика спондилита по данным МРТ-исследования на фоне лечения инфликсимабом

Ж. Браун и соавт. также установили, что у больных АС лечение инфликсимабом привело не только к клиническому улучшению, но и к уменьшению симптомов спондилита и даже к исчезновению признаков сакроилиита по данным МРТ [7, 8].

Заслуживает внимания, что в течение второго года терапии препарат не был отменен из-за неэффективности ни у одного пациента. Лучшие результаты достигаются при большей выраженности клинических и лабораторных признаков воспаления, меньшей длительности болезни и наличии HLA-B27.

Исследования Baeten, Kruithof и соавт. убедительно продемонстрировали выраженный положительный эффект инфликсимаба на гистологические проявления синовита у больных спондилоартропатиями (в основном с анкилозирующим спондилоартритом). Авторы проанализировали биопсийный материал, полученный до назначения препарата и через 12 недель после первой инфузии. Оказалось, что назначение инфликсимаба привело к значительному снижению выраженности синовита: достоверно уменьшились толщина выстилающего слоя синовиоцитов, признаки эндотелиальной активации и воспалительная инфильтрация нейтрофилами, макрофагами и Т-лимфоцитами. Инфильтрация В-лимфоцитами и плазматическими клетками существенно не изменилась. Авторы подчеркивают, что помимо уменьшения собственно воспалительных изменений улучшилась структура синовиальной ткани в целом – произошло уменьшение числа кровеносных сосудов и лимфоидных фолликулов [9, 10].

Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ИФ у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии, продолжалось более 9 лет. К этому сроку отмечается стабильное сохранение эффекта у большинства больных: более чем у 3/4 всех пациентов достигнуты значения индекса BASDAI <40, у большинства больных сохраняется состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшение индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. Снижение активности болезни при продолжении лечения устойчиво на протяжении всего срока терапии. При отмене инфликсимаба через 3 года обострение возникало в среднем через 17,5 нед. Возобновление терапии ИФ у подавляющего большинства пациентов позволило купировать обострение.

В 2003 г. Международная рабочая группа по изучению АС (ASAS) разработала рекомендации в отношении применения инфликсимаба (и других ингибиторов ФНО- α) при АС.

Показания для назначения инфликсимаба:

1. Достоверный диагноз АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии от 1984 г.)

2. Сохранение активной фазы заболевания на протяжении не менее последних 4 недель (BASDAI >40 мм) и мнение эксперта о необходимости назначения ингибиторов ФНО- α .

3. Неэффективность предшествующей терапии: у всех пациентов должны быть оценены результаты адекватного применения не менее 2 НПВП. Применение НПВП считается адекватным:

- в течение не менее 3 предшествующих месяцев при использовании максимальной рекомендуемой или переносимой дозы

- в течение менее 3 месяцев в случае прекращения терапии вследствие непереносимости, токсичности или возникновении противопоказаний.

4. У пациентов с артритом периферических суставов должно быть проведено адекватное лечение сульфасалазином (применение в суточной дозе 3 г в течение не менее 4 мес.) и НПВП.

5. У пациентов с энтезитами должно быть проведено (при отсутствии противопоказаний) адекватное локальное лечение кортикостероидами (не менее 2 инъекций).

Противопоказания для назначения инфликсимаба:

1. Беременность, период кормления грудью
2. Активные инфекции; к числу факторов риска относятся:

3. Хронические язвы нижних конечностей;
4. Туберкулез в анамнезе;
5. Септический артрит, перенесенный в течение последних 12 месяцев;

6. Септическое поражение эндопротеза сустава в течение последних 12 мес. (или в течение любого времени, если протез сустава не был удален);

7. Персистирующие или рецидивирующие инфекции органов дыхания.

Инфликсимаб (Ремикейд) вводится внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг вначале с интервалом в 2 и 4 недели, а затем 1 раз в 6–8 недель. Длительность интервала подбирается индивидуально в зависимости от активности болезни и наступления обострения. Максимальное действие ИФ проявляется после 3-х инфузий

и дальнейшие введения препарата необходимы для поддержания достигнутого эффекта.

Вопрос о безопасности возобновления терапии инфликсимабом после многомесячного перерыва является актуальным в связи с возможностью длительного сохранения положительного эффекта у отдельных пациентов или в связи с вынужденными перерывами в эффективной терапии, например, на время беременности и лактации. Оптимистичны в этом отношении данные, полученные в Берлинском исследовании инфликсимаба при АС. У 41 пациента после 3-летней поддерживающей терапии был сделан перерыв в лечении. После возникновения обострения инфузии инфликсимаба были возобновлены, не сопровождались нежелательными реакциями и привели к восстановлению ранее достигнутого улучшения у всех пациентов.

Адалimumаб зарегистрирован в России в начале 2007 г. Опыт по практическому его применению в нашей стране пока небольшой. Отличием адалimumаба является отсутствие в его молекуле мышинового компонента (т.е. препарат содержит полностью человеческие антитела к ФНО- α), а также возможность его применения подкожно; подкожные инъекции может выполнять сам пациент. Необходимая стандартная потребность в частоте инъекций составляет 2 раза в месяц.

Этанерцепт был создан с помощью другого биотехнологического процесса – генной инженерии, и представляет собой белок – аналог существующего у человека рецептора к ФНО- α . Этанерцепт – это внеклеточный домен рецептора (белок р75) к ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина. Он связывается с растворимой и трансмембранной формами как ФНО- α , так и лимфотоксина (ФНО- β). Этанерцепт применяется подкожно, что позволяет пациентам применять его самостоятельно и избегать инфузионных реакций, свойственных инфликсимабу, а также, возможно, несколько меньшую частоту тяжелых инфекций, в частности туберкулеза.

Эффективность инфликсимаба и этанерцепта оценивается при АС примерно одинаково (в целом выше, чем при РА). Однако внутривенный способ введения инфликсимаба имеет свои достоинства, в частности обеспечивает более быстрое наступление терапевтического эффекта (нередко уже на следующий день после первой инфузии).

Ещё одним зарегистрированным в нашей стране препаратом для проведения биологиче-

ской терапии является ритуксимаб. Известно, что гистологические исследования субхондральной костной ткани позвоночника у больных АС обнаруживают скопления В-клеток в местах воспаления. В настоящее время нет доказательств, что антитела играют роль в патогенезе АС; ингибирование В-клетки, как антигенпрезентирующей клетки, возможно, целесообразно для уменьшения воспаления. В 2008–2009 гг. опубликованы единичные сообщения о применении ритуксимаба у больных АС. Их результаты были противоречивыми.

Применение всех ингибиторов ФНО- α , в частности инфликсимаба, сопровождается риском развития различных нежелательных реакций, в том числе серьезных. К разряду серьезных нежелательных реакций относятся в первую очередь гиперчувствительность, тяжелые инфекции и гепатотоксичность. Частота прекращения терапии инфликсимабом вследствие осложнений составляет при АС около 20%, причем, преобладающее большинство этих реакций возникает в течение первого года лечения. Реакции гиперчувствительности (крапивница, одышка, гипотензия), наблюдавшиеся во время инфузии и в первые часы после ее окончания, вынуждают отменять инфликсимаб примерно у 3% пациентов.

Лечение инфликсимабом сопровождается некоторым учащением различных инфекций – преимущественно нетяжелых острых респираторных и мочевыводящих путей.

Требуется исходное тщательное обследование пациента для исключения хронических инфекций, особенно туберкулеза, вирусных гепатитов и ВИЧ. До начала терапии и на протяжении всего периода лечения необходимо регулярное проведение рентгенографии легких и пробы Манту.

Довольно часто (в 40%) применение инфликсимаба при АС сопровождается повышением активности трансаминаз в сыворотки крови, однако значительное повышение (в 3 раза и более) отмечается только у 6% пациентов. Эти изменения не зависят от величины дозы препарата, не устраняются при удлинении промежутков между отдельными инфузиями и обычно проходят после прекращения терапии.

Продолжается тщательный анализ частоты развития злокачественных опухолей (особенно лимфом) у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α . При АС частота лимфопрлиферативных заболеваний не повышается. В настоящее время отсутствует информация об увеличении

риска развития лимфом на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [10].

Заключение

Значительная распространенность анкилозирующего спондилоартрита, его неуклонно прогрессирующий характер, приводящий к ранней потере трудоспособности и инвалидности, обуславливает большую социальную значимость этого заболевания. В связи с этим поиск новых методов в комплексной терапии АС остается довольно актуальным вопросом.

Современные методы исследования системы иммунологического надзора способствуют выявлению новых факторов, играющих важную роль в развитии АС и, следовательно, определяющих основные направления терапии. В настоящее время особенно перспективным является применение биологических генно-инженерных препаратов, оказывающих влияние на различные звенья патогенеза болезни. Особый интерес вызывает использование моноклональных антител к ФНО- α , максимальная избирательность которых обеспечивает селективное действие на иммунную систему, позволяющее устранить необходимое звено в патогенетической цепи. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические процессы и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск развития «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для других противовоспалительных средств, таких как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты. Терапевтическая эффективность и безопасность моноклональных антител к ФНО- α была доказана в многочисленных клинических исследованиях у больных анкилозирующим спондилитом.

Литература

1. *Ревматология*. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–291.
2. *Клиническая ревматология: руководство для практических врачей* / Под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 88, 102–103.
3. *Бочкова, А.Г.* Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных с серонегативными спондилоартритами / А.Г. Бочкова [и др.] // Научно-практич. ревматология. – 2007. – № 3. – С. 7–14.
4. *Соловьев, С.К.* Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний / С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, А.В. Топрашина // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 11.
5. *Braun, J.* Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. / J. Braun [et al.] // *Rheumatology*. – 2005. – № 44. – P. 670–676.
6. *Braun, J.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2003. – № 62. – P. 817–824.
7. *Сигидин, Я.А., Лукина Г.В.* Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – М., 2007. – С. 39–41; С. 179.
8. *Anderson, J.* Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis / J. Anderson [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2005. – № 44. – P. 1876–1886.
9. *Бунчук, Н.В.* Инфликсимаб при анкилозирующем спондилите / Н.В. Бунчук // Научно-практич. ревматология. – 2006. – № 4. – С. 4–10.
10. *Baraliacos, X.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF- α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 8 years / X. Baraliacos [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2009. – Vol. 68; suppl. 3. – P. 634 (Abstracts SATO284).

С.В. Долгих

Тел.: +7911-250-55-99

e-mail: cord98@yandex.ru, sergey.dolgikh@spbmapo.ru