

**РАЗВИТИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РЕВМАТОЛОГИИ***В.И.Мазуров, С.В.Долгих, Е.С.Жугрова, Е.А.Трофимов, Ю.Б.Шульман, О.В.Езюкова, Д.С.Картоева*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

**THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN RHEUMATOLOGY***V.I.Mazurov, S.V.Dolgikh, E.S.Zhugrova, E.A.Trofimov, J.B.Shulman O.V.Ezukova, D.S.Kartoeva*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

© Коллектив авторов, 2010 г.

В Центре антицитокиновой терапии Санкт-Петербурга создан регистр больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, получающих лечение биологическими препаратами (инфликсимаб, адалимумаб и ритуксимаб). Под влиянием терапии выявлено снижение активности иммунновоспалительного процесса по результатам клинических исследований, критериям АСР, данным МРТ-исследования, снижению уровней ряда провоспалительных цитокинов. Наибольшая эффективность терапии биологическими препаратами отмечена через 2–3 года лечения. Вместе с тем, у 14% больных ревматоидным артритом развивается резистентность к анти-TNF- $\alpha$  препаратам, требующая перевода на лечение ритуксимабом. Побочные эффекты, возникающие при проведении биологической терапии, представлены аллергическими заболеваниями и инфекционными заболеваниями.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, биологические препараты, инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб, цитокины, побочные эффекты.

There is the register of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis receiving infliximab, adalimumab, rituximab at the St.-Petersburg Center of anticytokine therapy. The activity decrease based on clinical symptoms, ACR-criteria, MRI-data and reduction of levels important proinflammatory cytokines is observed under the treatment by biological agents. The greatest efficiency of therapy develops in 2–3 years. However 14% patients with rheumatoid arthritis are resistance to anti-TNF- $\alpha$ -therapy and they must be treated by rituximab. The adverse events of biological therapy are presented by allergic reactions, infections, such as tuberculosis, etc.

**Key words:** rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, biological agents, infliximab, adalimumab, rituximab, cytokines, adverse events.

**Введение.** За последние годы в мире отмечен рост заболеваемости ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПСА), при которых поражения различных органов и систем ведут к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных, что обуславливает важную медико-социальную значимость этих заболеваний [1, 2]. Распространенность ревматоидного артрита в популяции, согласно данным ВОЗ, составляет 0,6–1,3%, анкилозирующего спондилита – от 0,2% до 1,1% и псориатического артрита – 0,05–1,2% [3].

В основе комплексного лечения аутоиммунных заболеваний лежит подавление иммунновоспалительного процесса с помощью моно- или комбинированной терапии, а также пульс-терапии с применением цитостатика (циклофосфан или метотрексат) и метилпреднизолон. Однако у ряда больных данные схемы лечения недостаточно эффективны и нередко вызывают серьезные побочные эффекты [4]. В связи с этим продолжается поиск лекарственных средств, с помощью которых удалось бы существенно улучшить результаты лечения больных, страдающих данной формой заболевания.

В последние годы весьма перспективными в терапии ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита оказались генно-инженер-

ные биологические препараты (ГИБП), являющиеся моноклональными антителами к цитокинам или к их растворимым рецепторам, а также антителами к различным биологически активным молекулам, участвующим во взаимодействии антигенпрезентирующих и иммунокомпетентных клеток [5–8]. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы 5 препаратов этой группы: инфликсимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), адалимумаб – человеческие моноклональные антитела к TNF- $\alpha$ , ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к антигенам CD20-клеток (В-лимфоцитов), тоцилизумаб – моноклональное антитело к интерлейкину-6 и абатацепт – ингибитор активации Т-лимфоцитов за счет блокады CTL-4 (лиганды Т-клеток) [9–11].

Уникальность ГИБП заключается в том, что они высокоселективно блокируют только определенные провоспалительные цитокины, лиганды или клетки-мишени, являющиеся ключевыми в инициации и поддержании иммунновоспалительного процесса, что позволяет добиться значительного снижения активности заболевания, а в ряде случаев достичь ремиссии [12–14].

Согласно рекомендациям EULAR (Европейская антиревматическая лига), ГИБП назначают тем больным с РА, АС и ПСА, у которых сохраняется высокая

клинико-лабораторная активность заболевания, несмотря на лечение двумя и более последовательно применяемыми базисными препаратами [15–17].

В 2006 г. на базе СПбМАПО был создан Центр антицитокиновой терапии, в котором проводится лечение больных с различными ревматическими заболеваниями с помощью биологических агентов. За 4 года деятельности Центра проведены консультации более 1000 ревматических больных, направленных на отборочную комиссию районными ревматологами для назначения биологической терапии. В настоящее время в специализированных регистрах состоит более 200 больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, которые регулярно получают лечение биологическими препаратами. При этом сотрудники Центра осуществляют постоянный мониторинг эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

**Материалы и методы.** В исследование включено 230 человек, в том числе 124, получающих терапию инфликсимабом (68 — ревматоидный артрит, 18 — псориатический артрит, 38 — анкилозирующий спондилит), а также 10 больных с ревматоидным артритом, получающих адалимумаб и 66, которым проводится лечение ритуксимабом. В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Степень, стадию и функциональный класс ревматоидного артрита определяли в соответствии с классификацией ассоциации ревматологов России (2007).

Наряду с общепринятыми биохимическими исследованиями, включающими определение общего белка, билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, клинического анализа крови, СОЭ и иммунологическими показателями (IgA, IgM, IgG, РФ, ЦИК, С-реактивный белок), оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая представляет собой линию 100 мм, где 0 мм соответствует отсутствию боли, а 100 мм — максимальной боли, которую больной испытывал в жизни.

Степень функциональных нарушений оценивали с помощью индекса функциональной активности HAQ (Health Assessment Questionnaire) — национальной валидизированной версии опросника, позволяющей количественно оценивать качество жизни больных.

Активность РА и ПСА рассчитывали с использованием интегрального индекса DAS28 (Disease Activity Score), подсчет которого проводится с учетом количества болезненных и припухших суставов, уровня СОЭ и оценки состояния заболевания по визуальной аналоговой шкале.

У больных АС активность иммуновоспалительного процесса оценивали по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), который представляет собой среднее значение из шести визуальных аналоговых шкал (выраженность общей слабости;

боль в шее, спине и (или) в тазобедренных суставах; боль в других суставах; энтезопатии; продолжительность и выраженность утренней скованности) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) — среднее значение 10 визуальных аналоговых шкал при ответах на вопросы о затруднении выполнения обычных действий, в том числе в быту, за последнюю неделю.

Эффективность терапии оценивали по критериям американской коллегии ревматологов — ACR (1993) в соответствии с 20, 50 и 70% улучшением таких показателей, как количество болезненных и припухших суставов, общей оценки активности заболевания врачом и больным, а также оценки уровня боли пациентом.

Кроме того, больным с ревматоидным артритом, получавшим инфликсимаб, определяли в периферической крови уровни интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) на мультиплексном анализаторе с флуоресцентной меткой с помощью диагностических наборов фирмы «Randox» на автоматизированном иммунохемилюминесцентном анализаторе «Evidence» и мультиплексном анализе (прибор Bio-plex). Диапазоны нормальных значений были установлены при исследовании плазмы крови здоровых доноров.

Полученные данные были обработаны в программе Statistica 6.0 с помощью статистических методов анализа: t-критерий Стьюдента,  $\chi^2$ , критерия Фишера, Манна — Уитни, Вилкоксона и др.). Критерием статистической достоверности считали величину  $p < 0,05$ .

**Ревматоидный артрит.** Первым из биологических агентов, использованных в комплексной терапии ревматоидного артрита, был инфликсимаб, содержащий химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие на 75% из человеческого и на 25% из мышинового белка. Доказано, что данный препарат соединяется с растворимым и связанным с мембранами TNF- $\alpha$ , ингибируя многие из его биологических эффектов, что ведёт к снижению активности иммуновоспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза РА. В Центре антицитокиновой терапии проводится лечение инфликсимабом 68 больных с РА (81% женщин, 19% мужчин), их средний возраст  $57 \pm 11,3$  лет, а длительность РА в среднем —  $5,9 \pm 0,8$  лет.

Больные получали базисную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг в неделю. Инфликсимаб (ремикейд) назначали в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно: исходно, через 2, 6 недель и далее каждые 8 недель. По показаниям назначали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): нимесулид, целекоксиб, мелоксикам. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из системных проявлений РА у 10 (15%) больных наблюдалась лихорадка ( $37,1$ – $38,0^\circ\text{C}$ ), у 17 (25%) — снижение массы тела, у 12 (17%) — лимфоаденопатия, у 38 (56%) — анемия, у 19 (30%) — амиотрофия. Такие системные проявления, как ревматоидные узелки, были выявлены у 14 (21%), а диффузный интерстициальный фиброз — у 11 (16%).

Из сопутствующих заболеваний у 36 (53%) больных диагностирована гипертоническая болезнь, у 27

Таблица 1

| Показатели   | Число больных (n=68) |
|--|----------------------|
| Женщины  | 46 (68%)             |
| Мужчины  | 22 (32%)             |
| Развернутая стадия серопозитивный РА                   | 68 (100%)            |
| серонегативный РА                                      | 57 (84%)             |
| 11 (16%)   |                      |
| Степень активности РА:<br>высокая (DAS28 > 5,1)        | 59 (87%)             |
| умеренная (DAS28 3,2–5,1)                              | 9 (13%)              |
| Рентгенологическая стадия (классификация Штейнброека): |                      |
| I  | 0                    |
| II   | 47 (69%)             |
| III  | 21 (31%)             |
| IV   | 0                    |
| Функциональный класс:                                  |                      |
| I  | 0                    |
| II   | 38 (56%)             |
| III  | 30 (44%)             |
| IV   | 0                    |

(40%) — ИБС, у 33 (49%) — хронический пиелонефрит в фазе ремиссии, а у 10 (15%) — диффузно-узловой нетоксический зоб или аутоиммунный тиреоидит. По результатам инструментального обследования и анамнестическим данным у 44 (65%) больных с РА был диагностирован хронический гастрит, у 9 (13%) — язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (вне обострения), у 7 (10%) — желчнокаменная болезнь.

На фоне терапии инфликсимабом у большинства больных с РА отмечено значительное снижение активности заболевания (рис. 1). Так, индекс DAS28, исходно составлявший  $6,4 \pm 1,1$  балла, уже к концу третьего месяца лечения снизился до  $4,3 \pm 0,4$  баллов, что явилось хорошим ответом на терапию согласно рекомендациям EULAR. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение клинико-иммунологической активности РА, и к шестому месяцу терапии DAS28 в данной группе больных составил  $3,9 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ). Однако к концу первого года лечения наблюдалось временное увеличение DAS28 до  $5,3 \pm 0,2$  баллов, что было связано с пропуском введения препарата по административным причинам (отказ больных от социальных льгот и др.). Напротив, у пациентов, у которые продолжалось применение инфликсимаба, через 2 и 3 года отмечено значительное снижение показателя DAS28 (соответственно до  $3,8 \pm 0,5$  и  $3,1 \pm 0,2$  баллов).

Кроме того, на фоне лечения инфликсимабом у больных с РА отмечено значительное улучшение качества жизни по индексу HAQ (рис. 1). Так, исходно HAQ составил у них  $2,3 \pm 0,3$  балла, через год он снизился до  $1,9 \pm 0,08$  балла, а к концу третьего года составил  $1,15 \pm 0,05$  балла, что свидетельствовало о значительном улучшении функционального состояния больных.

Следует отметить, что число болезненных (ЧБ) и припухших (ЧП) суставов исходно составляло соответственно  $14,1 \pm 1,2$  и  $8,5 \pm 1,1$ , через три месяца —

$9,5 \pm 0,9$  и  $4,2 \pm 0,6$ , через 6 месяцев —  $8,0 \pm 0,7$  и  $3,1 \pm 0,2$ , а через 2 года их число уменьшилось до  $4,5 \pm 0,2$  и  $1,2 \pm 0,2$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Наряду с этим уменьшилась продолжительность утренней скованности с  $226,6 \pm 20,7$  минут до  $59,1 \pm 6,6$  минут после 6 месяцев лечения. Через два года терапии утренней скованность у больных с РА составила лишь  $18,2 \pm 1,2$  минут ( $p < 0,05$ ).

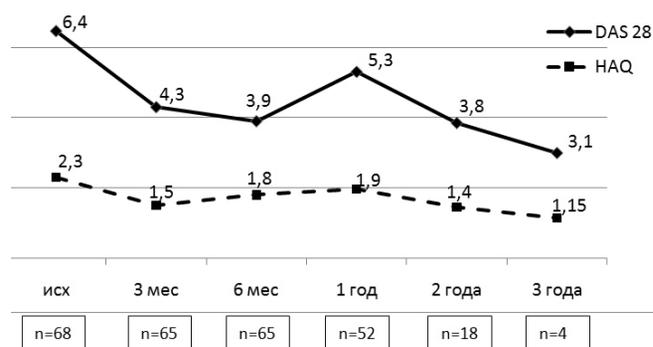


Рис. 1. Динамика активности ревматоидного артрита по индексу DAS28 и функционального состояния больных по HAQ-критерию.

Важным для оценки клинической эффективности препарата явилось определение оценки динамики течения заболевания самим пациентом. Так оценка боли и общего состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) исходно составила  $73,0 \pm 8,5$  мм и  $70,8 \pm 5,1$  мм соответственно ( $p < 0,05$ ). Через три месяца лечения инфликсимабом в сочетании с метотрексатом ВАШ боли и ВАШ состояния здоровья, оцениваемые пациентом, снизились до  $44,7 \pm 3,6$  мм и  $44,8 \pm 3,2$  мм соответственно. В динамике через 6 месяцев данные показатели составили  $35,9 \pm 3,1$  мм и  $30,4 \pm 4,2$  мм соответственно, а ко второму году —  $26,4 \pm 1,3$  мм и  $31,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,05$ ). Улучшение течения суставного синдрома у большинства обследованных больных сопровождалось снижением иммунологической активности заболевания (табл. 3).

У больных с РА, получавших инфликсимаб в сочетании с метотрексатом, уровень СОЭ исходно составил  $32,6 \pm 2,1$  мм/ч, через 3 месяца лечения он снизился до  $23,9 \pm 1,9$  мм/ч, а через 2 года — до  $17,7 \pm 1,1$  мм/ч ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим, в данной группе больных к концу шестого месяца лечения наблюдалось значимое снижение уровней ЦИК, ревматоидного фактора и С-реактивного белка. В последующие периоды наблюдения отмечено дальнейшее уменьшение показателей, которые достигли близких к норме значений через 3 года лечения.

Динамика уровней ряда цитокинов свидетельствовала о более значимом снижении продукции провоспалительных интерлейкинов (TNF- $\alpha$ , IL-8), чем противовоспалительного цитокина IL-10 (рис. 2).

Оказалось, что на фоне лечения ремикейдом уровни основных провоспалительных цитокинов значительно снижались после трёх месяцев лечения, но не достигали нормальных показателей (рис. 2). Так исходно уровень TNF- $\alpha$  составил  $8,5 \pm 2,3$  пг/мл, через 3 месяца —

Динамика суставного синдрома у больных с РА, получавших инфликсимаб и метотрексат

| Показатель  | Длительность лечения и число больных |               |               |              |               |              |
|---|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|   | Исходно (n=68)                       | 3 мес. (n=65) | 6 мес. (n=65) | 1 год (n=52) | 2 года (n=18) | 3 года (n=4) |
| Число болезненных суставов из 28                          | 14,1±1,2                             | 9,5±0,9       | 8,0±0,7       | 12,3±1,3     | 4,5±0,2       | 2,2±0,2      |
| Число припухших суставов из 28                            | 8,5±1,1                              | 4,2±0,6       | 3,1±0,2       | 7,1±1,2      | 1,2±0,2       | 0            |
| Утренняя скованность (мин)                                | 226,6±20,7                           | 71,9±9,3      | 59,1±6,6      | 46,1±5,1     | 18,2±1,2      | 0            |
| ВАШ оценка боли пациентом (0–100), мм                     | 73,0±8,5                             | 44,7±3,6      | 35,9±3,1      | 53,4±6,4     | 26,4±1,3      | 11,2±0,1     |
| ВАШ общей оценки состояния здоровья пациентом (0–100), мм | 70,8±5,1                             | 44,8±3,2      | 30,4±4,2      | 59,8±4,1     | 31,0±0,5      | 12,0±0,2     |
| ВАШ общей оценки состояния здоровья врачом (0–100), мм    | 68,3±4,9                             | 36,8±3,1      | 29,6±4,6      | 55,4±1,2     | 19,4±1,6      | 11±0,6       |

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у больных РА на фоне лечения инфликсимабом и метотрексатом

| Показатель                 | Длительность лечения и число больных |                |               |               |              |               |              |
|----------------------------|--------------------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                            | Контроль (n=30)                      | Исходно (n=68) | 3 мес. (n=65) | 6 мес. (n=65) | 1 год (n=52) | 2 года (n=18) | 3 года (n=4) |
| СОЭ (мм/час)               | 8,2±1,8                              | 32,6±2,1       | 23,9±1,9      | 26,5±1,1      | 33,4±2,2     | 17,7±1,1      | 13,0±0,9     |
| IgA, г/л                   | 0,4±0,06                             | 3,3±0,9        | 3,4±0,8       | 3,3±0,4       | 3,5±1,0      | 2,9±0,6       | 2,19±0,7     |
| IgM, г/л                   | 0,5±0,1                              | 2,4±0,7        | 1,8±0,8       | 2,1±1,1       | 3,0±0,9      | 3,7±0,9       | 1,4±0,4      |
| IgG, г/л                   | 8,6±1,1                              | 16,1±1,5       | 13,7±1,1      | 15,1±0,9      | 15,5±1,5     | 15,2±1,4      | 10,3±2,1     |
| ЦИК, ед.                   | 55,2±3,9                             | 197,0±5,3      | 118,2±4,1     | 114,5±4,9     | 148±3,3      | 76±1,2        | 83±2,2       |
| Ревматоидный фактор, ед/мл | 6,2±1,2                              | 196,2±4,6      | 73,0±5,2      | 72,5±2,2      | 65,8±5,6     | 32±1,8        | 18±2,1       |
| С-реактивный белок, мг/л   | 2,2±0,9                              | 86,4±2,1       | 35,3±1,4      | 28,2±2,4      | 20,4±2,3     | 12,0±1,2      | 6,3±1,1      |

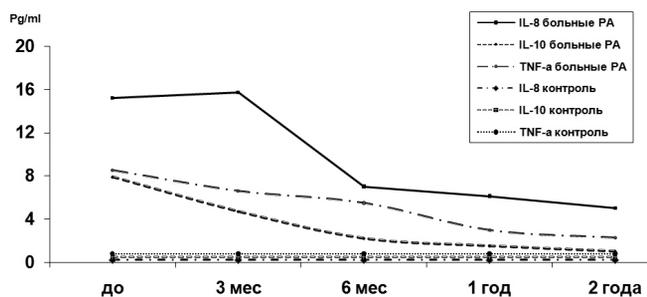


Рис. 2. Уровень IL-8, IL-10 и TNF-α в крови больных с ревматоидным артритом

6,6±1,4 пг/мл, через 1 год — 3,0±0,7 пг/мл, а через 2 года — 2,3±0,6 пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе контроля (0,1±0,08 пг/мл). Уровень хемокина IL-8, важнейшего хемоаттрактанта для лейкоцитов, в сыворотке больных с РА исходно составил 15,2±5,9 пг/мл и на фоне терапии инфликсимабом снизился к шестому месяцу до 7,0±3,2 пг/мл, а к концу второго года — до 5,2±1,8 пг/мл, что также было выше, что у лиц контрольной группы (0,1±0,04 пг/мл). На основании приведенных данных можно полагать, что недостаточное снижение уровней провоспалительных цитокинов на фоне терапии инфликсимабом создает условия для последующего обострения заболевания. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 также значительно снизился с 7,9±3,5 пг/мл исходно до 1,0±0,3 пг/мл через 24 месяца терапии, хотя ос-

тавался значительно выше, чем в контрольной группе лиц (0,1±0,09 пг/мл). Снижение продукции IL-10 можно объяснить уменьшением активности провоспалительных цитокинов и иммуновоспалительного процесса у больных с РА. Доказательством в пользу данного положения служит тот факт, что на фоне лечения инфликсимабом в сочетании с метотрексатом у больных РА отмечено достоверное уменьшение количества эрозий в суставах по данным МРТ-исследования с контрастированием (рис. 3).

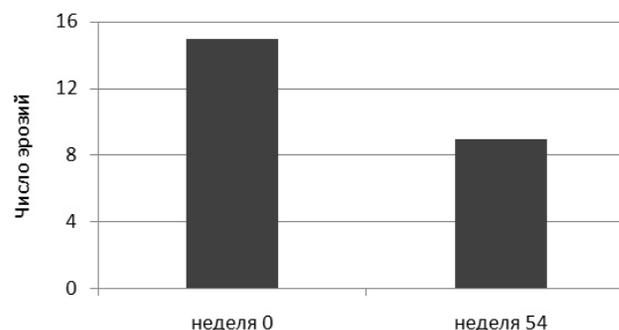


Рис. 3. Динамика костных эрозий у больных ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб, по данным МРТ-исследования с контрастированием

Для оценки эффективности терапии инфликсимабом были использованы критерии американской коллегии ревматологов (ACR). Оказалось, что к концу 6

месяца лечения ремикейдом 50% улучшения (ACR50) достигли 40% больных РА, а ACR70 – 7% пациентов (рис. 4).

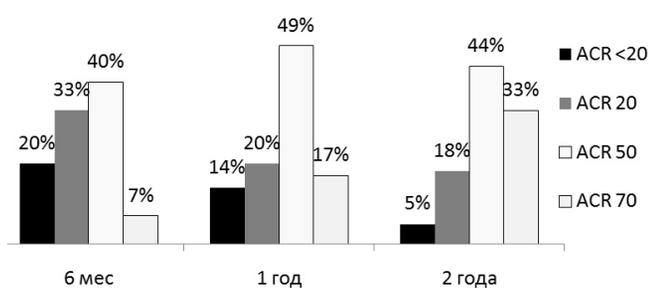


Рис. 4. Эффективность терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом больных с ревматоидным артритом по критериям ACR

После двух лет лечения ACR50 наблюдалось у 44%, а ACR70 – у 33% больных с РА. Неэффективность терапии инфликсимабом и метотрексатом (ACR < 20%) к 6 месяцу отмечена в 20% случаев, к концу 1 года – в 14%, а через 2 года – лишь у 5% больных с РА.

Вторым препаратом из группы блокаторов TNF- $\alpha$ , который стал применяться в лечении ревматических заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, был адалимумаб (хумира). Препарат представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело к TNF- $\alpha$  и, в отличие от инфликсимаба, вводится подкожно в дозе 40 мг один раз в 2 недели.

В Центре антицитокиновой терапии лечение адалимумабом в сочетании с метотрексатом в дозе 7,5–10 мг в не-

Из сопутствующих заболеваний у одного больного диагностирована гипертоническая болезнь, у 4 – хро-

Таблица 4  
Клиническая характеристика больных с РА, получавших адалимумаб и метотрексат

| Показатели   | Количество больных (n=10) |
|--|---------------------------|
| Женщины  | 8                         |
| Мужчины  | 2                         |
| Развернутая стадия серопозитивный РА                     | 68                        |
| Степень активности РА: высокая (DAS28 > 5,1)             | 10                        |
| Рентгенологическая стадия (классификация Штейнброекера): |                           |
| I  | 3                         |
| II   | 6                         |
| III  | 1                         |
| IV   | 0                         |
| Функциональный класс:                                    |                           |
| I  | 8                         |
| II   | 2                         |
| III  | 0                         |
| IV   | 0                         |

нический гастрит вне обострения, у одного – цереброваскулярная болезнь и у 2 – желчнокаменная болезнь.

Динамика основных клинических и иммунологических показателей больных с РА, получавших терапию адалимумабом и метотрексатом, представлена в табл. 5.

Таблица 5  
Динамика основных показателей активности заболевания у больных РА, получавших лечение адалимумабом и метотрексатом (n=10)

| Показатель                 | Длительность лечения (недели) |                 |                 |                 |                 |                |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                            | Исходно                       | 2               | 8               | 12              | 18              | 24             |
| DAS28, баллы               | 6,66 $\pm$ 0,3                | 5,7 $\pm$ 0,7   | 4,9 $\pm$ 0,7   | 4,5 $\pm$ 0,7   | 3,8 $\pm$ 0,8   | 3,0 $\pm$ 0,7  |
| СОЭ (мм/час)               | 30,8 $\pm$ 3,9                | 23,9 $\pm$ 2,2  | 22,1 $\pm$ 1,7  | 25,5 $\pm$ 1,8  | 22,7 $\pm$ 1,1  | 16,0 $\pm$ 0,9 |
| СРБ, мг/л                  | 41,8 $\pm$ 4,1                | 41,6 $\pm$ 3,9  | 40,0 $\pm$ 2,6  | 26,2 $\pm$ 1,4  | 23,0 $\pm$ 1,4  | 16,3 $\pm$ 1,6 |
| ЦИК, ед.                   | 140,7 $\pm$ 5,2               | 107,5 $\pm$ 4,2 | 110,7 $\pm$ 2,9 | 109,9 $\pm$ 1,8 | 126,9 $\pm$ 2,7 | 91,2 $\pm$ 3,4 |
| HAQ, баллы                 | 2,08 $\pm$ 0,7                | 1,54 $\pm$ 0,6  | 1,14 $\pm$ 0,6  | 1,1 $\pm$ 0,2   | 1,1 $\pm$ 0,3   | 1,0 $\pm$ 0,2  |
| ВАШ, мм                    | 64,4 $\pm$ 6,6                | 53,6 $\pm$ 4,8  | 41,6 $\pm$ 2,2  | 36,7 $\pm$ 3,0  | 35,4 $\pm$ 1,7  | 26,5 $\pm$ 3,1 |
| Утренняя скованность, мин  | 103,4 $\pm$ 7,3               | 67 $\pm$ 4,3    | 29,5 $\pm$ 3,9  | 20,0 $\pm$ 2,9  | 15,5 $\pm$ 1,9  | 16,5 $\pm$ 2,1 |
| Число болезненных суставов | 18,4 $\pm$ 2,4                | 15,2 $\pm$ 2,0  | 8,2 $\pm$ 0,8   | 4,2 $\pm$ 0,8   | 2,2 $\pm$ 0,4   | 2,1 $\pm$ 0,4  |
| Число припухших суставов   | 7,0 $\pm$ 1,1                 | 5,1 $\pm$ 0,9   | 2,1 $\pm$ 0,5   | 1,2 $\pm$ 0,3   | 1,1 $\pm$ 0,3   | 1,1 $\pm$ 0,3  |

делю получили 10 больных РА (8 женщин и 2 мужчин в возрасте от 23 до 60 лет) с высокой клинико-иммунологической активностью заболевания. По показаниям назначали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут и НПВП. Клиническая характеристика больных, леченных адалимумабом и метотрексатом, представлена в табл. 4.

Из системных проявлений у одного больного РА наблюдалась лихорадка (37,9 $^{\circ}$ С), у 2 – снижение массы тела, у 3 – анемия хронического воспаления, у 4 – амиотрофия, а у 2 – лимфаденопатия.

Оказалось, что на фоне лечения хумирой активность РА значительно снизилась по индексу DAS28 с 6,66 $\pm$ 0,3 баллов исходно до 4,5 $\pm$ 0,7 баллов через 12 недель, а через 6 месяцев до 3,0 $\pm$ 0,7 балла, что свидетельствовало о хорошем ответе на терапию по критериям EULAR. У больных отмечено снижение уровней СОЭ с 30,8 $\pm$ 3,9 мм/ч (исходно) до 16,0 $\pm$ 0,9 мм/ч через 6 месяцев и С-реактивного белка – с 41,8 $\pm$ 4,1 мг/л до 16,3 $\pm$ 1,6 мг/л (p<0,05). Продолжительность утренней скованности уменьшилась

с  $103,4 \pm 7,3$  минут до  $16,5 \pm 2,1$  минут, а количество болезненных и припухших суставов снизилось с  $18,4 \pm 2,4$  и  $7,0 \pm 1,1$  (исходно) до  $2,1 \pm 0,4$  и  $1,1 \pm 0,3$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 24 недели терапии адалимумабом нормализовался уровень ЦИК, при этом значимо улучшилось качество жизни. Так HAQ, исходно составивший  $2,08 \pm 0,7$  балла (выраженные нарушения жизнедеятельности), к 6 месяцу лечения снизился до  $1,0 \pm 0,2$  балла (лёгкие нарушения жизнедеятельности).

При оценке эффективности лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом оказалось, что через 24 месяца из 10 больных ACR50 достигли 5 пациентов, а ACR70 — 2, что следует расценивать, как хороший ответ на лечение.

В случае неэффективности иммуносупрессивной терапии РА с применением ингибиторов TNF- $\alpha$ , препаратом второй линии является ритуксимаб (мабтера), в основе действия которого лежит комплемент-опосредованная цитотоксичность, клеточно-опосредованная цитотоксичность и (или) индукция апоптоза. Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Повторные курсы проводят через 6–12 месяцев при увеличении активности заболевания.

В группу больных, получавших ритуксимаб, вошло 66 пациентов с РА (57 женщин и 9 мужчин), средний возраст их составил  $55 \pm 7,3$  лет, больные регулярно получали базисную терапию метотрексатом 10–15 мг/нед, а также НПВП и (или) преднизолон в дозе 5–10 мг/сут. Следует отметить, что 45 пациентам с РА ритуксимаб был назначен в связи с неэффективностью ингибитора TNF- $\alpha$  (инфликсимаба) или при его отмене из-за развития аллергической реакции. При этом 26 больным с РА препарат был назначен изначально, поскольку они получали высокотехнологическую медицинскую помощь и прибывали в СПбМАПО из различных субъектов Российской Федерации, в которых в дальнейшем они не могли быть обеспечены инфликсимабом. Клиническая характеристика больных РА, получавших ритуксимаб и метотрексат, представлена в табл. 6.

Системные проявления, выявленные в данной группе больных с РА, включали: амиотрофию (у 31), лихорадку (у 11), снижение массы тела (у 5), лимфаденопатию (у 10). Из сопутствующих заболеваний наблюдалась гипертоническая болезнь (у 31), ИБС (у 25), хронический гастрит в фазе ремиссии (у 22), остеоартроз (у 28).

На фоне терапии ритуксимабом у обследованных больных DAS28 снизился с  $6,4 \pm 1,2$  баллов исходно до  $4,0 \pm 0,6$  баллов через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). В последующем через 12 и 24 месяца лечения DAS28 продолжал снижаться и достиг  $3,1 \pm 0,2$  баллов. При этом отмечалась нормализация уровней СОЭ и С-реактивного белка, уменьшение количества болезненных и припухших суставов, а также улучшение качества жизни больных, что подтверждалось уменьшением HAQ с  $1,8 \pm 0,3$  до  $0,8 \pm 0,04$  баллов. Наряду с этим, у больных с РА, получавших мабтеру, наблюдалась положительная рентге-

нологическая динамика по данным МРТ суставов с контрастированием (рис. 5).

Таблица 6  
Клиническая характеристика больных с РА, леченных ритуксимабом и метотрексатом

| Показатели   | Число больных (n=66) |
|--|----------------------|
| Женщины  | 57 (86%)             |
| Мужчины  | 9 (14%)              |
| Развернутая стадия серопозитивный РА                     | 66 (100%)            |
| Степень активности РА: высокая (DAS28 > 5,1)             | 66 (100%)            |
| Рентгенологическая стадия (классификация Штейнброекера): |                      |
| I  | 0                    |
| II   | 40 (60%)             |
| III  | 26 (40%)             |
| IV   | 0                    |
| Функциональный класс:                                    |                      |
| I  | 0                    |
| II   | 61 (92%)             |
| III  | 5 (8%)               |
| IV   | 0                    |

При оценке эффективности ритуксимаба оказалось, что через 24 недели 20%-улучшения (ACR20) достигли 55% больных с РА, ACR50 — 35% и ACR70 — 10%, а через 48 недель эти показатели соответственно наблюдались у 32%, 43% и 23%. Через 96 недель наблюдения эффективность терапии у 29% пациентов соответствовала ACR20, у 52% — ACR50 и у 19% — ACR70.

Таким образом, на основании приведённых данных можно полагать, что лечение больных с РА ритуксимабом в сочетании с метотрексатом достаточно эффективно и, что важно отметить, существенно повышает эффективность у тех больных, у которых ингибиторы TNF- $\alpha$  были неэффективны.

*Псориатический артрит.* Инфликсимаб широко используется и в лечении псориатического артрита (ПСА). В регистре Центра антицитокиновой терапии состоят 18 больных псориатическим артритом (9 женщин и 9 мужчин), их средний возраст составляет  $49,5 \pm 8,9$  лет, с длительностью ПСА  $6,2 \pm 1,8$  лет. Известно, что при ПСА доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно по схеме: исходно, через 2, 6 недель и далее каждые 8 недель. При необходимости назначают НПВП и (или) глюкокортикоидные средства. Клиническая характеристика обследованных больных ПСА представлена в табл. 8.

Из сопутствующих заболеваний у 6 больных с ПСА диагностирована гипертоническая болезнь, у 4 — ИБС, у 7 — хронический пиелонефрит в фазе ремиссии и у 10 — хронический гастрит в фазе ремиссии.

На фоне терапии инфликсимабом у больных ПСА наблюдалось снижение выраженности и распространённости псориатических элементов на коже (рис. 6), а также уменьшение активности иммуновоспалительного процесса по показателям DAS28 (табл. 9), ис-

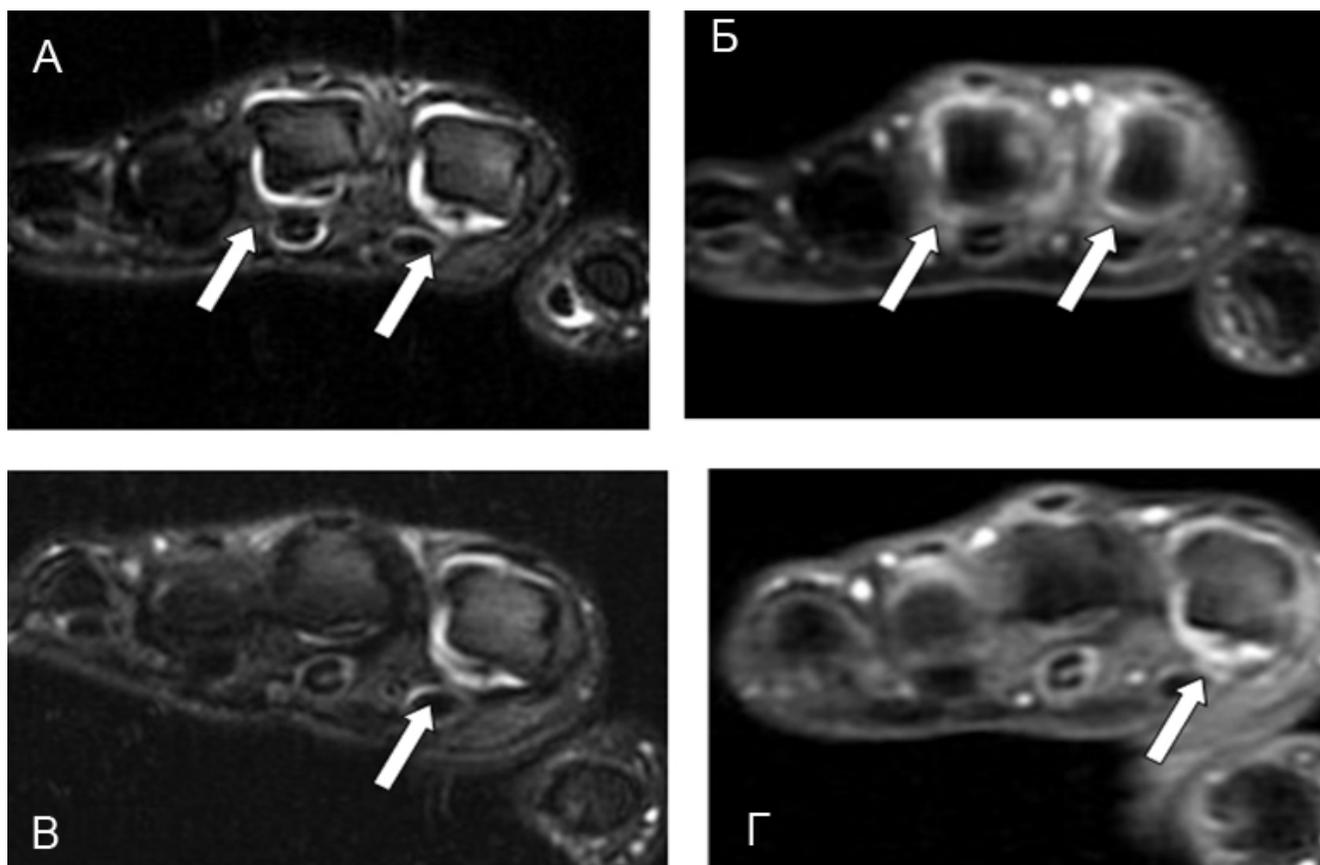


Рис. 5 А, Б — Патологический выпот в полости II–III пястнофаланговых суставов, накопление контрастного препарата утолщенной синовией II–III пястнофаланговых суставов. В, Г — через 12 месяцев лечения — снижение объема патологического выпота в полости суставов и избирательное накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястнофалангового сустава

Динамика основных показателей активности заболевания у больных с РА, получавших ритуксимаб и метотрексат

Таблица 7

| Показатель                 | Длительность лечения (месяцы) |          |           |           |           |
|----------------------------|-------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
|                            | Исходно (n=66)                | 6 (n=49) | 12 (n=33) | 18 (n=33) | 24 (n=18) |
| DAS28, баллы               | 6,4±1,2                       | 4,0±0,6  | 3,1±0,2   | 3,0±0,3   | 3,1±0,2   |
| ВАШ, мм                    | 66,5±7,2                      | 27,7±4,2 | 24,8±3,9  | 22,0±4,0  | 19,4±3,8  |
| HAQ, баллы                 | 1,8±0,3                       | 1,1±0,09 | 1,0±0,07  | 0,7±0,04  | 0,8±0,04  |
| Число болезненных суставов | 12,3±3,5                      | 4,7±2,8  | 4,3±2,6   | 3,5±0,9   | 3,2±1,4   |
| Число припухших суставов   | 8,8±0,7                       | 1,4±0,4  | 1,0±0,1   | 0         | 0         |
| СОЭ (мм/ч)                 | 40,9±5,2                      | 24,5±2,6 | 18,9±0,5  | 19,1±0,9  | 13,6±0,9  |
| С-реактивный белок, мг/л   | 55,1±3,9                      | 33,6±3,3 | 11,1±2,6  | 10,4±0,7  | 9,4±1,4   |

ходно — 6,2±0,8 балла, через 6 месяцев — 3,5±0,6, а через 2 года — 3,1±0,3 балла, что соответствовало низкой степени активности ( $p<0,05$ ). Наряду с этим, у пациентов с ПСА значительно улучшилось качество жизни, что подтверждалось снижением индекса HAQ с 2,0±0,2 баллов исходно до 1,0±0,2 балла через 24 месяца лечения.

Лечение больных псориазическим артритом инфликсимабом сопровождалось значимым снижением основных острофазовых и иммунологических показателей (табл. 10). Так уровень СОЭ, исходно составлявший 35,6±5,3 мм/ч, к концу 1-го года наблюдения снизился до 24,6±4,6 мм/ч, а через два года составил 19,5±2,9 мм/ч. Кроме того, к этому времени наблюдалась постепенная нормализация уровней циркулиру-

ющих иммунных комплексов с 171,1±6,9 ед. до 96,2±3,6 ед. и ревматоидного фактора с 152,6±12,4 ед./мл до 7,6±2,8 ед./мл ( $p<0,05$ ).

На следующем этапе исследования дальнейший анализ полученных данных позволил оценить эффективность лечения больных с ПСА с применением ритуксимаба по критериям ACR (рис. 7).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что через 2 года лечения инфликсимабом 50% улучшения по критериям ACR достигло 57% больных, а 70% улучшения — 35%.

**Анкилозирующий спондилит.** Важным представлялось оценить эффективность лечения инфликсимабом больных с анкилозирующим спондилитом (АС).

Таблица 8  
Клиническая характеристика больных с псориатическим артритом, получавших инфликсимаб

| Показатели                                    | Количество больных (n=18) |
|---|---------------------------|
| Женщины                                       | 9                         |
| Мужчины                                       | 9                         |
| Степень активности ПСА: высокая (DAS28 > 5,1) | 18                        |
| Функциональный класс:                         |                           |
| I   | 0                         |
| II  | 14                        |
| III   | 4                         |
| IV  | 0                         |

На фоне терапии ремикейдом у больных АС отмечено значительное увеличение объема движений в позвоночнике (рис. 8), что сопровождалось снижением активности заболевания по шкале BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) с  $64,5 \pm 6,2$  мм до  $34,6 \pm 3,9$  мм через 6 месяцев, а через 1 год BASDAI составил лишь  $25,7 \pm 4,0$  мм ( $p < 0,05$ ) (табл. 11).

Подобная динамика прослежена и при оценке функционального состояния больных АС по шкале BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Исходно данный показатель был равен  $66,8 \pm 4,9$  мм, через 6 месяцев он снизился до  $32,2 \pm 3,5$  мм, а через 1 год — до  $21,4 \pm 1,9$  мм. Выраженность боли в позвоночнике уменьшилась с  $64,2 \pm 3,9$  мм (до начала лечения) до  $29 \pm 3,6$  мм (через

Таблица 9  
Динамика показателей активности заболевания и качества жизни у больных с ПСА, получавших инфликсимаб

| Показатель   | Длительность лечения (месяцы) |                 |                |                |                |
|--|-------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
|  | Исходно (n=18)                | 3 (n=18)        | 6 (n=16)       | 12 (n=16)      | 24 (n=8)       |
| DAS28, баллы   | $6,2 \pm 0,8$                 | $4,4 \pm 0,5$   | $3,5 \pm 0,6$  | $3,3 \pm 0,3$  | $3,1 \pm 0,3$  |
| HAQ, баллы   | $2,0 \pm 0,2$                 | $1,85 \pm 0,3$  | $1,5 \pm 0,3$  | $1,0 \pm 0,2$  | $1,0 \pm 0,2$  |
| Число болезненных суставов из 28                       | $14,7 \pm 2,8$                | $8,3 \pm 2,2$   | $4,2 \pm 1,1$  | $3,3 \pm 1,1$  | $3,1 \pm 0,9$  |
| Число припухших суставов из 28                         | $9,2 \pm 3,1$                 | $3,3 \pm 0,9$   | 0              | 0              | 0              |
| Утренняя скованность (мин)                             | $185,3 \pm 6,9$               | $131,3 \pm 7,0$ | $43,7 \pm 3,5$ | $17,2 \pm 4,1$ | $15,1 \pm 2,1$ |
| ВАШ оценка боли пациентом (0–100), мм                  | $62,6 \pm 4,2$                | $48,6 \pm 6,7$  | $41,9 \pm 5,1$ | $29,9 \pm 2,9$ | $30,5 \pm 3,1$ |
| ВАШ общей оценки здоровья пациентом (0–100), мм        | $71,6 \pm 2,2$                | $46,6 \pm 2,8$  | $41,8 \pm 3,0$ | $27,8 \pm 3,1$ | $17,2 \pm 2,9$ |
| ВАШ общей оценки состояния здоровья врачом (0–100), мм | $65,7 \pm 4,3$                | $39,0 \pm 2,7$  | $39,7 \pm 3,2$ | $22,5 \pm 3,0$ | $20,4 \pm 2,6$ |

Таблица 10  
Динамика СОЭ и некоторых иммунологических показателей у больных ПСА, получавших лечение инфликсимабом

| Показатель                  | Длительность лечения (месяцы) |                  |                  |                 |                 |                |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                             | Контроль (n=30)               | Исходно (n=18)   | 3 (n=18)         | 6 (n=16)        | 12 (n=16)       | 24 (n=8)       |
| СОЭ (мм/час)                | $8,2 \pm 3,8$                 | $35,6 \pm 5,3$   | $28,7 \pm 4,8$   | $24,4 \pm 3,9$  | $24,6 \pm 4,6$  | $19,5 \pm 2,9$ |
| IgA, г/л                    | $0,4 \pm 0,06$                | $3,0 \pm 1,5$    | $3,6 \pm 0,9$    | $3,6 \pm 1,2$   | $3,1 \pm 0,5$   | $3,4 \pm 0,8$  |
| IgM, г/л                    | $0,5 \pm 0,1$                 | $2,2 \pm 0,7$    | $2,1 \pm 0,8$    | $3,2 \pm 1,1$   | $3,5 \pm 0,7$   | $1,8 \pm 0,4$  |
| IgG, г/л                    | $8,6 \pm 1,1$                 | $16,0 \pm 3,1$   | $12,9 \pm 2,7$   | $15,2 \pm 3,9$  | $13,4 \pm 2,7$  | $12,7 \pm 3,4$ |
| ЦИК, ед.                    | $55,2 \pm 3,9$                | $171,1 \pm 6,9$  | $116,0 \pm 11,0$ | $145,0 \pm 4,9$ | $113,6 \pm 8,2$ | $96,2 \pm 3,6$ |
| Ревматоидный фактор, ед./мл | $6,2 \pm 1,2$                 | $152,6 \pm 12,4$ | $38,7 \pm 5,2$   | $12,8 \pm 3,8$  | $12,0 \pm 3,0$  | $7,6 \pm 2,8$  |
| С-реактивный белок, мг/л    | $2,2 \pm 0,9$                 | $34,0 \pm 3,1$   | $37,7 \pm 5,2$   | $27,1 \pm 1,7$  | $19,8 \pm 2,8$  | $12,4 \pm 2,5$ |

В исследование включено 38 больных (20% женщин, 80% мужчин), их средний возраст составил  $52,3 \pm 6,8$  лет, а средняя длительность заболевания —  $9,1 \pm 4,6$  лет. Больные получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме: исходно, через 2, 6 недель и далее каждые 8 недель в сочетании с метотрексатом 10–15 мг/нед или сульфасалазином 2 г/сут. По показаниям назначали НПВП.

Из сопутствующих заболеваний у больных с АС были выявлены: ИБС (у 6), гипертоническая болезнь (у 12), хронический пиелонефрит (у 16).

12 месяцев). Наряду с этим, значительно снизилась продолжительность утренней скованности, а также уменьшилось число болезненных и припухших суставов (табл. 11).

Важно отметить, что на фоне клинического улучшения наблюдалось снижение острофазовых и иммунологических показателей (табл. 12).

Так, через 6 месяцев лечения инфликсимабом СОЭ у обследованных больных снизилась с  $29,6 \pm 6,7$  мм/ч до  $22,1 \pm 4,8$  мм/ч, а к концу 1 года достигла нормаль-

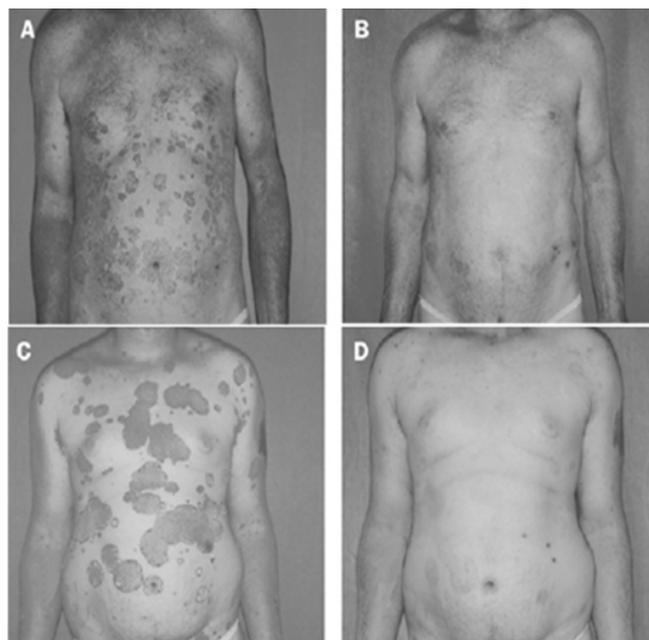


Рис. 6. А, С — больной с псориатическим артритом до начала терапии инфликсимабом. В, D — тот же больной через 10 месяцев на фоне лечения ремикейдом

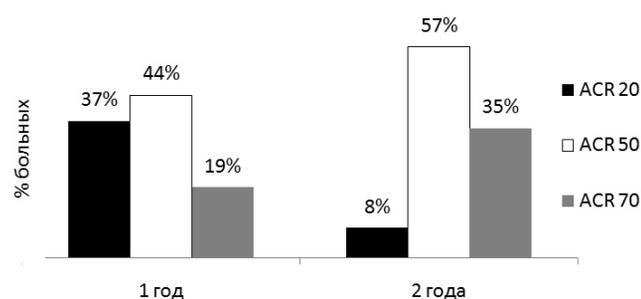


Рис. 7. Эффективность лечения больных с псориатическим артритом инфликсимабом по критериям ACR

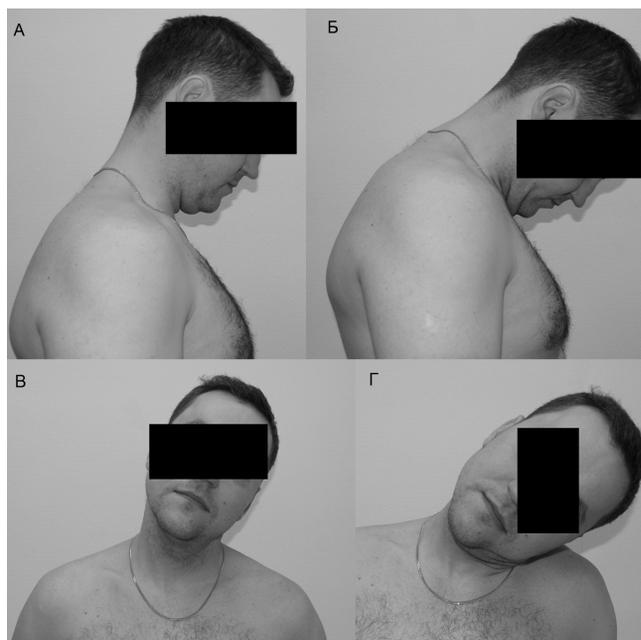


Рис. 8. Больной Н., 32 лет, длительность АС 4 года. А, В — проба подбородок-грудина и максимальный наклон головы влево до начала лечения. Б, Г — тот же больной через 6 месяцев терапии инфликсимабом

Лечение инфликсимабом больных с АС оказалось более эффективным, чем больных с РА. Возможно, это связано с тем, что больные с АС получали более высокую дозу инфликсимаба (5 мг на 1 кг массы тела), чем больные с РА (3 мг/кг). Нельзя исключить и более высокую чувствительность больных с АС к инфликсимабу. Изучение этого вопроса требует проведения дальнейших исследований.

Представлялось важным выявить развивающиеся у больных с РА, ПСА и АС наиболее частые побочные эффекты на фоне лечения биологическими агентами. Важное место в организации лечения ГИБП имеет

Таблица 11

**Динамика показателей активности АС и качества жизни у обследованных больных, леченных инфликсимабом**

| Показатель                       | Длительность лечения (месяцы) |          |          |           |          |
|----------------------------------|-------------------------------|----------|----------|-----------|----------|
|                                  | Исходно (n=38)                | 3 (n=38) | 6 (n=38) | 12 (n=36) | 24 (n=4) |
| BASDAI, мм                       | 64,5±6,2                      | 44,3±4,9 | 34,6±3,9 | 25,7±4,0  | 23,1±4,8 |
| BASFI, мм                        | 66,8±4,9                      | 38,7±2,8 | 32,2±3,5 | 21,4±1,9  | 23,4±4,7 |
| ВАШ боли в позвоночнике, мм      | 64,2±3,9                      | 43,1±5,1 | 28,5±5,0 | 29,0±3,6  | 19,1±5,9 |
| Число болезненных суставов из 44 | 14,3±3,4                      | 3,9±1,2  | 3,2±0,7  | 4,1±1,1   | 3,1±0,8  |
| Число припухших суставов из 44   | 9,8±2,1                       | 1,4±0,5  | 1,4±0,3  | 0         | 0        |
| Утренняя скованность, минуты     | 161,9±9,4                     | 70,8±2,9 | 61,9±4,1 | 24,2±4,4  | 19,5±5,1 |

ных значений (13,8±3,1 мм/ч). Высокие уровни ЦИК и С-реактивного белка до начала терапии ремикейдом (189,5±6,9 ед. и 40,5±3,7 мг/л) к 12-му месяцу достигли нормальных значений (93,5±2,9 ед. и 6,3±0,9 мг/л соответственно).

Положительная динамика наблюдалась у больных с АС и по данным МРТ-исследования крестцово-подвздошных сочленений с контрастированием (рис. 9, 10).

строгий отбор пациентов с учётом разработанных EULAR показаний и противопоказаний к их назначению. Это особенно важно для больных, имеющих несколько факторов риска развития инфекционных осложнений, в частности туберкулеза.

В исследовании выполнена оценка безопасности терапии биологическими агентами у больных с РА, АС и ПСА в сравнении с больными с РА, которым

Динамика некоторых иммунологических показателей у больных с АС, получавших инфликсимаб

| Показатель               | Длительность лечения (месяцы) |                |           |           |           |          |
|--------------------------|-------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|
|                          | Контроль (n=30)               | Исходно (n=38) | 3 (n=38)  | 6 (n=38)  | 12 (n=36) | 24 (n=4) |
| СОЭ (мм/час)             | 8,2±3,8                       | 29,6±6,7       | 23,6±4,4  | 22,1±4,8  | 13,8±3,1  | 13,4±2,8 |
| IgA, г/л                 | 0,4±0,06                      | 2,8±1,1        | 2,9±0,6   | 3,5±1,0   | 3,1±0,6   | 2,9±0,7  |
| IgM, г/л                 | 0,5±0,1                       | 2,2±0,5        | 1,9±0,9   | 2,2±0,4   | 1,4±0,3   | 1,5±0,6  |
| IgG, г/л                 | 8,6±1,1                       | 14,7±2,4       | 14,3±2,6  | 17,4±3,1  | 14,9±3,2  | 13,8±2,2 |
| ЦИК, ед.                 | 55,2±3,9                      | 189,5±6,9      | 138,0±4,1 | 150,4±4,9 | 93,5±2,9  | 68,0±2,6 |
| С-реактивный белок, мг/л | 2,2±0,9                       | 40,5±3,7       | 34,0±3,1  | 18,3±2,5  | 6,3±0,9   | 7,2±3,0  |

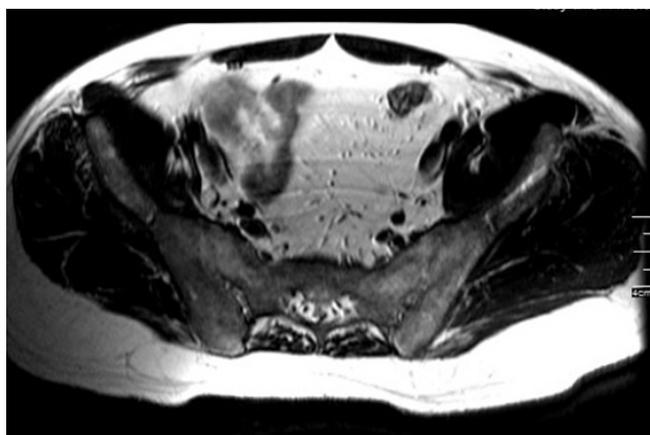


Рис. 9. Анкилозирование передних отделов суставной щели крестцовоподвздошных сочленений с обеих сторон у больного с анкилозирующим спондилитом и накоплением контрастного вещества в крестцовоподвздошных сочленениях (до начала лечения инфликсимабом)

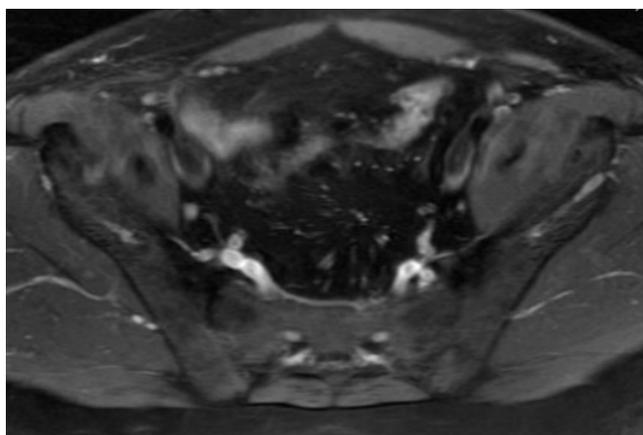


Рис. 10. Избирательное накопление контрастного препарата на уровне крестцово-подвздошных сочленений не определяется (через 6 месяцев лечения инфликсимабом)

в связи с высокой активностью заболевания и неэффективностью базисной терапии назначали комбинированную пульс-терапию циклофосфаном 1000 мг внутривенно однократно и метипредом по 1000 мг внутривенно три дня подряд (табл. 13).

и пульс-терапии в целом была одинаковой. Однако следует отметить, что у больных, получавших инфликсимаб, несколько чаще, чем в других группах, возникали инфекции мочевыводящих путей (41 случай) и аллергические реакции (7 случаев), представленные у 4 больных крапивницей и у 3 — бронхоспазмом, и потребовавшие отмены препарата. Кроме того, у 4

Побочные эффекты у больных ревматологическими заболеваниями, получавших биологические препараты и пульс-терапию

Таблица 13

| Побочные эффекты              | Пульс-терапия (n=30) | Инфликсимаб (n=124) | Адалimumаб (n=10) | Ритуксимаб (n=66) |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Вирусные инфекции (ОРВИ)      | 6                    | 21                  | 3                 | 9                 |
| Туберкулез легких и придатков | 0                    | 4                   | 0                 | 1                 |
| Инфекции мочевых путей        | 8                    | 41                  | 2                 | 7                 |
| Общая слабость                | 9                    | 25                  | 1                 | 9                 |
| Герпес                        | 2                    | 7                   | 0                 | 4                 |
| Кандидоз                      | 1                    | 4                   | 0                 | 1                 |
| Повышение АЛТ                 | 8                    | 15                  | 2                 | 9                 |
| Тошнота                       | 6                    | 21                  | 0                 | 7                 |
| Лейкопения                    | 6                    | 19                  | 1                 | 4                 |
| Аллергические реакции         | 0                    | 7                   | 0                 | 2                 |
| СКВ-подобный синдром          | 0                    | 4                   | 0                 | 0                 |

Как видно из таблицы 13, частота развития побочных реакций при применении биологических агентов

пациентов, получавших инфликсимаб, наблюдался СКВ-подобный синдром, прекратившийся через 2–3

месяца после отмены препарата.

К серьезным побочным явлениям были отнесены 4 случая туберкулеза легких, развившиеся на фоне лечения инфликсимабом.

Таким образом, на основании приведенных данных можно полагать, что применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения пациентов с ревматическими заболеваниями позволяет не только улучшить ближайший (уменьшение болей, замедление прогрессирования деструкции суставов), но и отдаленный (снизить риск потери трудоспособности и преждевременной летальности) прогноз. Более того, они позволяют существенно улучшить результаты лечения в группе больных, которые не «отвечали» на интенсификацию лечения с назначением

пульс-терапии. Учитывая, что все больные, которым были назначены биологические агенты, проходили обследование, включавшее рентгенографию лёгких и реакцию Манту, имеются основания связать эти случаи с побочными эффектами биологической терапии. Приведенные данные требуют не только соблюдения строгих показаний к назначению биологических препаратов, но и тщательного диспансерного наблюдения за больными в течение всего периода лечения. Появление лихорадки, симптомов интоксикации служат основанием для госпитализации больных и исключения инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. Различная частота развития инфекционных осложнений обусловлена, по-видимому, различной численностью групп.

## Литература

1. *Диффузные* болезни соединительной ткани: руководство для врачей / под ред. проф. В.И.Мазурова. — СПб. : СпецЛит, 2009. — 192 с.
2. *Мазуров В.И.* Ревматоидный артрит / В.И.Мазуров, А.М.Ли́ла // Клиническая ревматология / под ред. В.И.Мазурова. — СПб: Фолиант, 2005. — С. 87–140.
3. *Насонов Е. Л.* Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л.Насонов // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 5. — С. 57–60.
4. *Мазуров В.И.* Программа интенсификации течения больных ревматоидным артритом / В.И.Мазуров, А.М.Ли́ла, Е.Г.Зоткин // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 3. — С. 64–70.
5. *Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др.* Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 4. — С. 60–65.
6. *Лукина Г.В.* Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита: автореф. дис. д-ра. мед. наук. — М., 2004. — 48 с.
7. *Жугрова Е.С., Мазуров В.И.* Динамика цитокинового статуса у больных ревматоидным артритом на фоне применения инфликсимаба (ремикейда) // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 2–3. — С. 251–260.
8. *Насонов Е.Л.* Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α) в ревматологии: новые данные / Е.Л.Насонов // Реферативный медицинский журнал. — 2004. — Т. 20. — С. 1123–1127.
9. *Ревматология: Клинические рекомендации* / Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
10. *Burmester G, Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H.* Effectiveness and safety of adalimumab (HUMIRA) after failure of etanercept or infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis // Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 71st Annual Meeting. — 2007.
11. *Furst D., Breedveld F., Kalden J., et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (TNFα) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases // Ann Rheum Dis. — 2005. — V. 64. — P. 22–14.
12. *Flendrie M., Creemers M.C., van Riel P.L.* Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns // Rheumatology (Oxford). — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 146–149.
13. *Rituximab* in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis // Rheumatology (Oxford). — 2008. — V. 47. — P. 738–739.
14. *Kavanaugh A., Rosengren S., Lee S.J., Hammaker D., Firestein G.S., Kalunian K., Wei N., Boyle D.L.* Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results // Ann Rheum Dis. — V. 67. — P. 402–408.
15. *Jerram S., Butt S., Gadsby K., Deighton C.* Discrepancies between the EULAR response criteria and the NICE guidelines for continuation of anti-TNF therapy in RA: a cause for concern // Rheumatology (Oxford). — 2008. — V.47. — P. 180–182.
16. *Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A., Söderlin M., Saxne T., Geborek P.* Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register // Rheumatology (Oxford). — 2008. — P. 3.
17. *Karlsson J.A., Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A., Saxne T., Geborek P.* Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register // Rheumatology (Oxford). — 2008. — P. 27.