

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БАЗИСНЫХ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров, С.Ю. Уваров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

E-mail: trofimov-zeka@mail.ru

EFFECT OF SOME DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG (DMARD) AND BIOLOGICAL AGENTS IN CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

E.A. Trofimov, V.I. Mazurov, S.Yu. Uvarov

Saint-Petersburg Medical Academy for Post-Diploma Training

Цель работы: изучение влияния инфликсимаба и ритуксимаба (в комбинации с метотрексатом) на эволюцию суставных эрозий и динамику синовита у больных ревматоидным артритом по данным МРТ в течение 54 недель. Терапия инфликсимабом и метотрексатом приводит к отчетливому антидеструктивному действию в виде уменьшения темпов образования новых эрозий, а также обратному развитию остеодеструктивных изменений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологические препараты, МРТ, инфликсимаб, ритуксимаб.

The aim of this study was to reveal DMARD's (methotrexate) and biological agents' (infliximab, rituximab) influence on the progression of bone erosions during the 54 weeks study period. Radiographic (based on MRI-data) erosion progression was stopped in patients treated with infliximab and methotrexate.

Key words: rheumatoid arthritis, biological agents, MRI, infliximab, rituximab.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов [2]. У большинства пациентов РА приводит к стойкой потере трудоспособности и сокращению продолжительности жизни. В последнее время взгляд на РА как на неизлечимое заболевание пересматривается [3]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать раннюю активную и тщательно контролируемую терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [4].

В 1990-е гг. сформировалось мнение о многокомпонентной ремиссии у пациентов с РА. Представлялось необходимым подавление всех основных проявлений РА (иммунно-воспалительной активности, суставной деструкции, функциональных нарушений) путем создания "болезнь-контролирующих препаратов" [5]. Введение в практику ГИБП в комбинации с традиционными базисными противовоспалительными препаратами сделало данное предположение реальностью. Их наиболее впечатляющим свойством может считаться способность не только существенно затормозить суставную деструкцию у большинства больных РА, но и полностью остановить ее [1]. У части пациентов наблюдалось обратное развитие эрозивных костных изменений, что ранее считалось чрезвычайно редким и почти невероятным исключением. Достигнутые успехи позволяют надеяться на возможность хотя бы частичного восстановления измененных структур суставов даже при далеко зашедшем РА.

Цель исследования: изучение влияния базисных противовоспалительных (метотрексат) и генно-инженер-

ных биологических препаратов (инфликсимаб и ритуксимаб) на клинко-иммунологические показатели и эволюцию суставных эрозий у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование были включены 68 больных РА (78% женщин, 22% мужчин), их средний возраст составил $49 \pm 12,6$ лет. Диагноз ревматоидного артрита установлен согласно критериям Американской Коллегии ревматологов (1987). Степень, стадию и функциональный класс ревматоидного артрита устанавливали в соответствии с классификацией Ассоциации ревматологов России.

Обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 25 больных РА, средний возраст – $52,6 \pm 10,2$ лет. Длительность ревматоидного артрита была в среднем $2,6 \pm 1,1$ лет. Больные данной группы получали стандартную базисную терапию – метотрексат в дозе 10–15 мг/нед. Вторую группу составили 25 больных РА, у которых средний возраст составил $49,3 \pm 12,2$ лет, длительность заболевания – $8,0 \pm 5,2$ лет. Все пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед и инфликсимаб в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме: исходно, через 2, 6 недель и далее каждые 8 недель. Третью группу составили 18 больных РА, у которых средний возраст составил $53,8 \pm 7,9$ лет, длительность заболевания – $7,9 \pm 6,6$ лет. Все пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед и ритуксимабом – 2 инфузии по 1000

мг в начале первой и третьей, а затем 52-й и 54-й недель. С целью профилактики аллергических реакций всем пациентам проводилась медикаментозная премедикация – внутривенное введение глюкокортикоидов из расчета 1 мг/кг массы тела, антигистаминных препаратов и парацетамола.

По показаниям больным назначались преднизолон в дозе 5–10 мг/сутки и нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак). Оценка влияния различных схем лечения на течение РА осуществлялась в динамике с длительностью наблюдения 54 недели.

Для выявления характерных для РА изменений и их оценки выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) обеих кистей или доминирующей клинически кисти. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе “Signa Infinity” фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. МР-исследование выполнялось по стандартному протоколу с последующей полуколичественной оценкой структурных изменений пястнофаланговых и запястно-пястных суставов согласно шкалам OMERACT RAMRIS EULAR.

Для количественной оценки активности заболевания использовался индекс Disease Activity Score (DAS28). Индекс DAS28 объединял отдельные параметры в суммарный индекс и состоял из следующих компонентов: счета болезненных суставов из 28 возможных, счета припухших суставов из 28 возможных и СОЭ.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовался комбинированный индекс DAS28, рекомендованный EULAR: DAS28 < 2,6 – ремиссия; DAS28 ≤ 3,2 – низкая степень активности заболевания; 3,2 > DAS28 ≤ 5,1 – умеренная активность; DAS28 > 5,1 – высокая степень активности заболевания.

Для оценки функционального статуса суставов использовался индекс Health Assessment Questionnaire (HAQ), отражающий функциональные возможности суставов в повседневной жизни больного РА.

Иммунологическое исследование включало определение содержания ревматоидного фактора (РФ) методом латекс-агглютинации, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом селективной преципитации комплекса АГ-АТ с определением на спектрофотометре оп-

тической плотности, IgA, IgM, IgG методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения.

Полученные данные обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Применялись непараметрические статистические методы: ANOVA, критерий χ^2 с поправкой Йетса, критерии Фишера, Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскелла–Уоллиса, критерий знаков. Проведен корреляционный анализ по методике Спирмена. Критерием статистической значимости считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках проводимого исследования представлялось важным сравнение влияния на течение РА стандартной базисной терапии (метотрексат) и комбинации инфликсимаба или ритуксимаба с метотрексатом.

Сравнительная оценка проводимой терапии на клинико-иммунологические показатели РА выполнялась исходно и спустя 12 месяцев. Сравнивали следующие показатели DAS28, HAQ, уровни IgA, IgM, IgG, РФ, ЦИК, а также динамику развития эрозивного процесса и синовита. Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

Исходно во всех клинических группах клинико-иммунологические показатели не различались между собой и соответствовали высокой степени активности РА. К 12-му месяцу терапии у всех пациентов вне зависимости

Таблица 1

Динамика эрозивного процесса и показателей активности синовита у обследованных больных РА

Показатели	Через 12 месяцев от начала терапии		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
↑ Эрозий	23 (92%)	17* (68%)	10 (55%)
↓ Эрозий	0 (0%)	2 (8%)	0 (0%)
Эрозии без динамики	2 (8%)	6 (24%)	8* (45%)
↑ Синовита	6 (24%)	1 (4%)	0 (0%)
↓ Синовита	5 (20%)	16* (64%)	5 (28%)
Синовит без динамики	14 (56%)	8 (32%)	13* (72%)

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика клинико-иммунологических показателей у больных РА в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Исходно			Через 12 месяцев		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
1	2	4	5	6	8	9
DAS28	7,0±0,09	6,94±0,1	6,79±0,09	4,65±0,3*	4,1±0,1*	2,94±0,1*
HAQ	2,4±0,05	2,62±0,05	2,85±0,06	1,9±0,09*	1,7±0,04*	0,7±0,1*
IgA	3,2±0,1	3,0±0,2	3,8±0,1	2,8±0,1*	2,3±0,1*	2,0±0,1*0
IgM	3,5±0,2	3,4±0,08	3,4±0,2	3,0±0,2*	1,6±0,2*	2,8±0,2*
IgG	18,8±0,3	18,7±0,3	17,1±0,3	18,0±0,3	12,2±0,5*	12,4±0,2*
РФ	147,0±6,7	285,7±25,8	147,0±2,9	138,4±5,9	123,4±25,9*	47,3±5,1*
ЦИК	176,4±20,3	176,3±33,3	161,4±17,2	183,5±18	126,8±13,4*	117,9±14,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

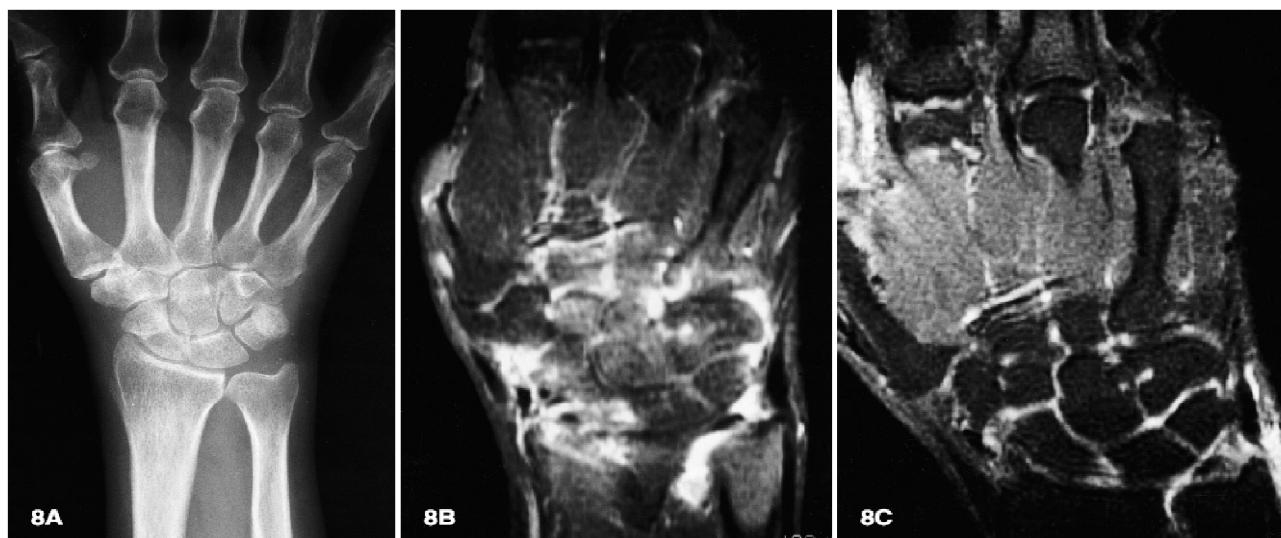


Рис. 1. А – пациентка А., 46 лет, рентгенограмма кисти, умеренный периартикулярный остеопороз; Б – МРТ T1 с контрастным усилением, выраженное накопление контрастного вещества разрастаниями синови и участками костного мозга; В – МРТ T1 с контрастным усилением спустя 12 мес., значительно меньшая выраженность активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия ext. carpi ulnaris

от проводимого лечения отмечалось снижение показателей активности иммунно-воспалительного процесса. В группе больных, находящихся на стандартной базисной терапии (метотрексатом), наблюдалось статистически значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, хотя уровни РФ, ЦИК и IgM не отличались от исходных значений.

У пациентов, получавших комбинацию инфликсимаба с метотрексатом, выявлено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК ($p < 0,05$). Следует отметить, что на фоне терапии ритуксимабом в комбинации с метотрексатом отмечено более значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК по сравнению с другими группами больных РА.

У пациентов, получавших инфликсимаб в комбинации с метотрексатом, ремиссия РА наблюдалась у 16% больных, а в группе обследованных, которым проводилась терапия ритуксимабом и метотрексатом, – у 24% пациентов. Следует отметить, что в группе больных, получавших метотрексат, ремиссия РА наблюдалась только у 4% обследованных.

Анализируя данные, представленные в таблице 2, об-

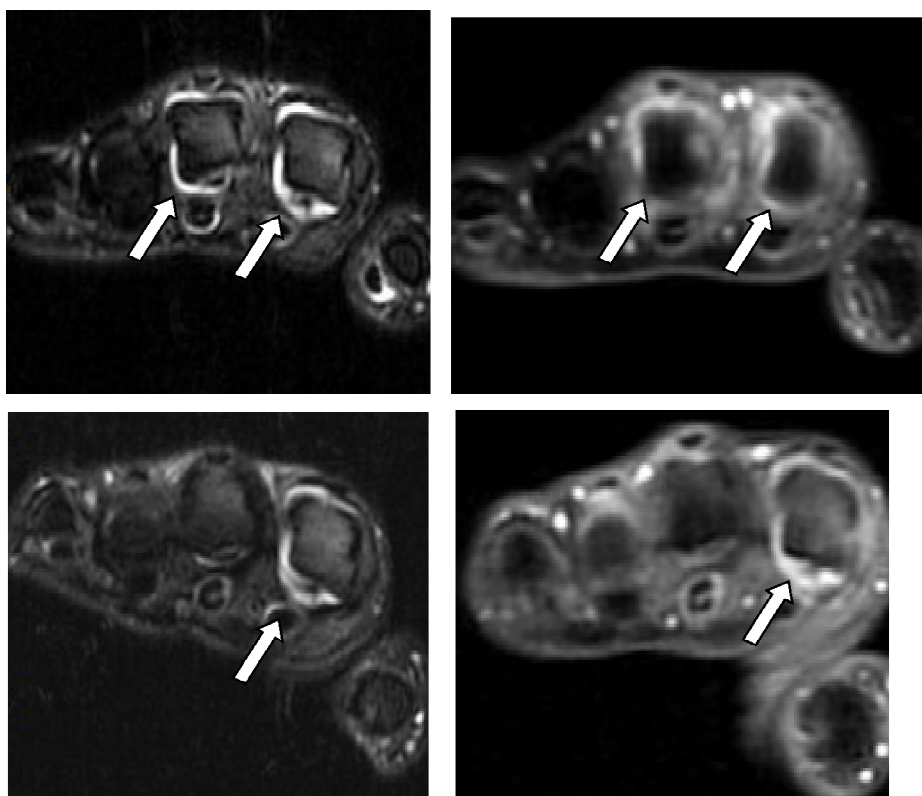


Рис. 2. Пациентка Д., 39 лет, МРТ T2 ВИ FAT SAT, аксиальная плоскость, МРТ T1 ВИ FAT SAT+C, аксиальная плоскость

ращает на себя внимание снижение или отсутствие нарастания признаков воспалительной активности синови во всех группах. Более чем у 92% больных РА, получавших метотрексат, выявлено прогрессирование остеодеструктивных изменений, что проявилось увеличением количества эрозий. У пациентов, получавших комбин-

рованную терапию инфликсимабом и метотрексатом, отмечалось уменьшение темпов формирования новых эрозий (у 68%). У двух пациентов этой группы наблюдалось обратное развитие эрозий (рис. 1 А, Б, В).

У 55% пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом, определялось увеличение количества эрозий, хотя у 72% больных данной группы отмечалось уменьшение признаков синовита (рис. 2).

Верхний ряд – на момент начала терапии ритуксимабом и метотрексатом: патологический выпот в полости II–III пястно-фаланговых суставов, накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястно-фаланговых суставов.

Нижний ряд – в динамике спустя 12 мес. Сохраняется умеренное количество патологического выпота в полости и избирательное накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястно-фалангового сустава.

Оценка функционального состояния суставов больных РА свидетельствует об эффективном действии биологической терапии в комбинации с метотрексатом на показатели функциональной способности суставов. Обращает на себя внимание тот факт, что между группами больных, получавших базисную и биологическую терапию, не выявлено статистически значимых различий при сравнении таких показателей, как утренняя скованность и СОЭ. Биологическая терапия приводила к отчетливому антидеструктивному действию в виде уменьшения темпов образования новых эрозий.

Заключение

Традиционная рентгенография является “золотым стандартом” оценки прогрессии повреждения суставов у

больных РА. Описано множество наблюдений прогрессирования эрозивных изменений у данной категории больных. Однако работы по оценке репаративных возможностей того или иного препарата крайне редки. Мнение одних исследователей основывается на том, что восстановление структуры кости на месте эрозии невозможно. Другие считают, что на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами наблюдались репаративные процессы деструкции костной ткани. Такие крайние точки зрения связаны с редким выполнением КТ или МРТ-исследований суставов у пациентов, которые достигли ремиссии заболевания, то есть того периода, когда репарация эрозий вполне вероятна.

В настоящее время МРТ является надежным методом диагностики, количественной оценки и наблюдения за прогрессированием РА. Выявление на МРТ выраженных воспалительных изменений в синовиальной ткани, в зоне активной эрозии – совершенно новый уровень визуализации.

МРТ кистей и стоп с высокой степенью достоверности позволяет выявлять при РА выпот в полости суставов, отек костного мозга, синовиальную гипертрофию, синовиты/паннус и теносиновиты, эрозии костей.

Основные преимущества МРТ: возможность многоплоскостного сканирования и трехмерной визуализации суставов, достоверная визуализация синовитов, воспалительной реакции костного мозга, возможность выявления преэрозивных изменений.

Известно, что с применением генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике стали значительно чаще наблюдаться ремиссии РА.

При проведении анализа фактического материала (магнитно-резонансных изображений) все полученные данные были разделены нами на три группы (рис. 3):

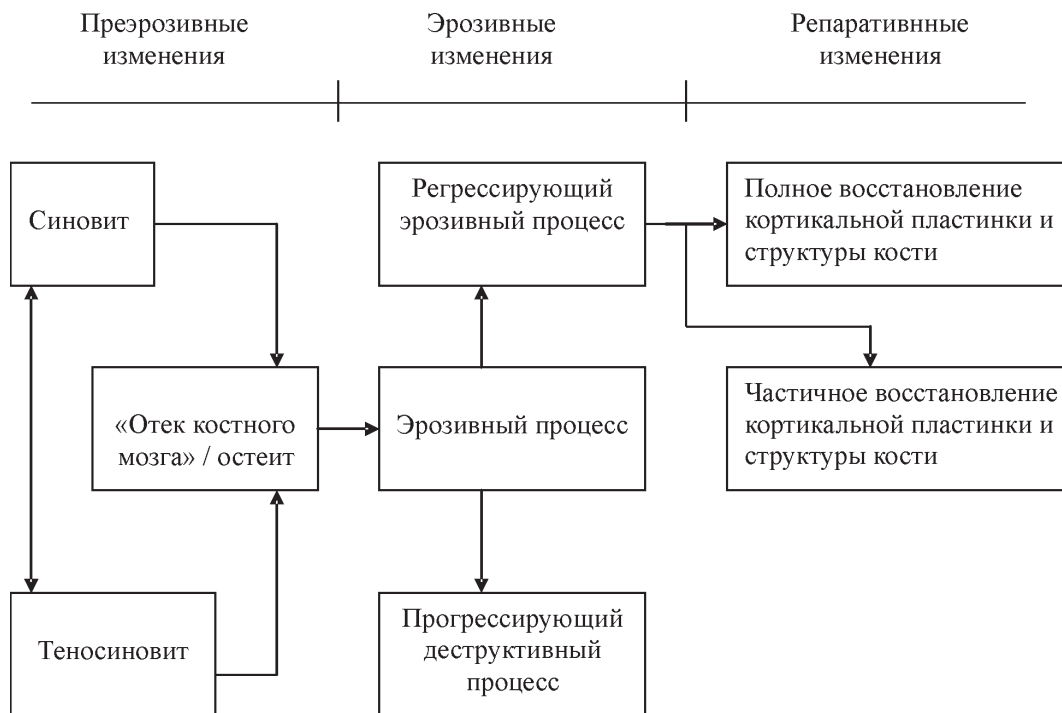


Рис. 3. Схема эволюции суставных эрозий по данным МРТ

1. Преэрозивные изменения (синовит, теносиновит, "отек костного мозга" \ синовит).
2. Формирование эрозий (прогрессирующая эрозия, активная эрозия, регрессирующая эрозия).
3. Постэрозивные или репаративные изменения.

Процесс репарации деструктивных изменений (эрозий) в суставах у больных РА включает в себя субхондральный склероз, частичное и полное восстановление кортикальной пластинки и структуры кости. Описанные феномены встречались менее чем у 8% пациентов, что соответствует данным литературы. Восстановление структуры кости и замыкательной пластинки преимущественно выявлялись в проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах.

При выполнении МРТ контроля в группе пациентов, получающих инфликсимаб и метотрексат, обращало на себя внимание замедление темпов прогрессирования эрозивного процесса у 24% пациентов, в двух случаях наблюдалось уменьшение размеров и количества эрозий. У 68% больных РА было выявлено прогрессирование остеодеструктивных изменений – увеличение количества эрозий.

Согласно полученным данным, положительная динамика синовита на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом (уменьшение объема поражения синовии) наблюдалось у 64% больных, а отсутствие отрицательной динамики – у 24% пациентов. Характерной особенностью МР-картины суставов кистей у данной группы обследованных явилось отсутствие прогрессирования синовита (у 5% больных).

В целом анализ материала, касающегося комбиниро-

ванной терапии инфликсимабом и метотрексатом, свидетельствует о том, что данный вид лечения весьма эффективен, хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам, "не отвечающим" на монотерапию лефлуномидом, метотрексатом и/или при быстром прогрессировании деструкции суставов.

Важным положением является тот факт, что у части больных, получающих инфликсимаб и метотрексат, к 9-му месяцу терапии наблюдался феномен "ускользания" эффекта. Возможный механизм резистентности к проводимому лечению, возможно, связан с формированием антител к данному препарату, что является показанием к отмене инфликсимаба и переходу на другие генно-инженерные биологические препараты (например, на терапию ритуксимабом).

Литература

1. Балабанова Р.М. Новые возможности комбинированной терапии ревматоидного артрита: лефлуномид (Арава) и биологические агенты // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 29, № 12. – С. 1932.
2. Мазуров В.И., Лиля А.М., Зоткин Е.Г. Клиническая ревматология. – М.: Фолиант, 2005. – С. 515.
3. Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 15–34.
4. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. – М., 2009. – 196 с.
5. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба // Consilium med. – 2006. – № 8. – С. 5–7.

Поступила 31.10.2010