

effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. // J Rheumatol. – 2002. - Vol.29. – P.990–998.
66. Baus F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. // Osteoporosis Int. – 2004. - Vol. 15. – P. 423–433.

67. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. // Bone. -2006. - Vol. 38. – P. 628–636.
68. Papapoulos SE. Mechanisms of action of bisphosphonates: physical chemistry revisited. // Bone. – 2006. - Vol.38. – P. 613–616.

CHANGES IN BONE REMODELING AND ANTIFRACTURE EFFICACY OF INTERMITTENT BISPHOSPHONATE THERAPY: IMPLICATIONS FROM CLINICAL STUDIES WITH IBANDRONATE

S.E. Papapoulos, R.C. Schimmer

(Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel Switzerland)

Bisphosphonates reduce the rate of bone resorption and bone remodeling, and when given daily they decrease the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Changes in bone remodeling following bisphosphonate administration at extended drug-free intervals follow a different pattern that can account for the lack, up until recently, of significant antifracture efficacy of such regimens. To explore the relationship between intermittent bisphosphonate therapy, changes in bone resorption and fracture risk, we examined data from randomized clinical studies with ibandronate, a bisphosphonate that has been given orally or intravenously at different doses and variable time intervals to women with osteoporosis. Available data show that the magnitude of the reduction of the rate of bone resorption at the end of the drug-free interval rather than the pattern of its fluctuation following bisphosphonate administration determine antifracture efficacy, provided that these fluctuations occur within the range of values of premenopausal women. In addition, for the design of an efficacious intermittent regimen with bisphosphonate, prolongation of the drug-free interval beyond two weeks should be compensated by a dose higher than the cumulative daily dose during this period. Generalization of these conclusions to the whole class is limited by potential subtle differences in basic pharmacological properties of bisphosphonates.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© НАСОНОВ Е.Л. – 2007

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: АКЦЕНТ НА ИНФЛИКСИМАБ И РИТУКСИМАБ

Е.Л. Насонов

(ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов)

Резюме: Представлен анализ современной литературы по проблеме применения антител к фактору некроза опухоли-альфа и поверхностным рецепторам В-лимфоцитов в лечении больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к ФНО-а, моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов, инфликсимаб, ритуксимаб.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [16, 19]. Однако в последние годы взгляд на РА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [1,3]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [3]. Это послужило основанием для формирования концепции «окна возможности» (window of opportunity) - периода времени в дебюте болезни, в течение которого терапия БПВП оказывает максимальный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и в целом улучшает прогноз у пациентов с РА [4,5,30].

Напомним, что ведущим патофизиологическим механизмом РА является необратимый деструктивный воспалительный процесс, поражающий большинство суставов и приводящий к развитию инвалидности. Благоприятный эффект раннего назначения БПВП (в первую очередь метотрексата) в отношении прогрессирования деструкции суставов при РА подтвержден в серии контролируемых исследований и их метаанализе [6,8,12,15,24,26-29,32,35,43,44,46,48]. Однако продолжает оставаться неясным, как долго сохраняются клинические преимущества

раннего назначения «стандартных» БПВП (по сравнению с «поздним»), которые особенно очевидны в первые 1-2 года от начала терапии. Особый интерес представляют материалы исследования NOAR (Norfolk Arthritis Register). В этом проспективном популяционном исследовании, в которое вошли пациенты, впервые заболевшие артритом [8,45], были получены на первый взгляд парадоксальные результаты. Через 5 лет наблюдения оказалось, что у пациентов, которым БПВП были назначены рано (группа 1), прогрессирование деструкции суставов было более выражено, чем у пациентов, которые не получали БПВП или которым БПВП были назначены «поздно» - в среднем через 12 мес от начала болезни (группа 2). Однако при более детальном анализе полученных результатов было установлено, что пациенты группы 2 имели менее «тяжелое» течение болезни, чем в группы 1. С поправкой на показатели «тяжести» заболевания (возраст начала болезни, пол, длительность утренней скованности, титры ревматоидного фактора, концентрация С-реактивного белка (СРБ), число болезненных и припухших суставов и значения индекса (HAQ), раннее (<6 мес) назначение БПВП ассоциировалось с более благоприятным исходом у пациентов с «тяжелым» РА, в то время у пациентов с «умеренно тяжелым» РА время назначения БПВП в меньшей степени влияло на прогрессирование деструкции суставов, по данным рентгенологического исследования в динамике. Кроме того, «раннее» назначение БПВП имело преимущество перед «поздним» (в отношении прогрессирования деструкции суставов через 5 лет наблюдения) у пациентов, у которых до назначения терапии отсутствовали эрозии в суставах.

Эти данные позволяют сделать принципиально важный вывод о том, что ранняя терапия БПВП особенно показана пациентам с прогностически неблагоприятным субтипом РА, для которого характерно быстрое развитие деструкции суставов.

Другая не менее важная проблема - тактика применения и выбор БПВП, а именно насколько «агрессивной» должна быть терапия РА с использованием БПВП в дебюте болезни. Эта проблема специально изучалась в нескольких контролируемых исследованиях, в которых сравнивалась эффективность комбинированной терапии несколькими БПВП (включая глюкокортикоиды) с монотерапией БПВП. Подробный анализ результатов этих исследований выходит за рамки данной публикации. Следует лишь подчеркнуть, что менее чем у половины пациентов, получавших комбинированную терапию, включая наиболее эффективный из существующих в настоящее время «стандартных» БПВП - метотрексат (МТ), удалось приостановить прогрессирование деструкции суставов и полностью подавить клиническую активность болезни, т.е. достигнуть состояния «ремиссии». При этом многие эксперты склонны относить этот эффект не за счет потенцирования эффективности «стандартных» БПВП при сочетании назначении, а за счет мощного противовоспалительного действия глюкокортикоидов [39]. Таким образом, даже при раннем назначении комбинированной терапии «стандартными» БПВП возможность достижения ремиссии, а тем более излечения у большинства пациентов, страдающих РА, представляется сомнительным.

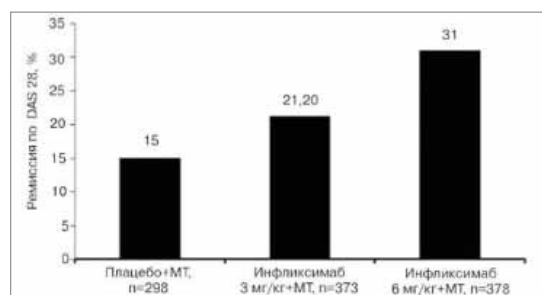
Еще одно важное направление оптимизации фармакотерапии РА связано с тщательным подбором БПВП в зависимости от активности болезни. Принципиально важные результаты были получены в исследовании TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis) [22]. В это исследование были включены 110 пациентов с РА (длительность болезни менее 5 лет), которые были разделены на 2 группы. В основной группе целью терапии было достижение низкой активности болезни (DAS44 < 2,4), которую контролировали ежемесячно. У пациентов группы сравнения лечение проводили по стандартному плану, а изменение терапии было основано на мнении ревматолога, а не на стандартизованных показателях динамики активности болезни. У пациентов, ведение которых основывалось на тщательном подборе оптимальной дозы терапии, результаты лечения - снижение активности заболевания и достижение ремиссии, были достоверно лучше, а прогрессирование деструкции суставов было выражено в меньшей степени, чем у пациентов, получавших лечение по традиционной схеме. Примечательно, что у пациентов основной группы приверженность к лечению была выше, а прерывания терапии из-за побочных эффектов ниже, чем в группе сравнения. Следует, однако, подчеркнуть, что данное исследование, хотя и подтверждает точку зрения о принципиальной возможности добиться очень хороших результатов при грамотном лечении РА с использованием «стандартных» БПВП, имеет определенные ограничения в отношении воспроизводимости и возможности генерализации на общую ревматологическую практику. Например, пациенты «интенсивной» группы получали более высокую дозу глюкокортикоидов (внутрисуставно и внутримышечно) и МТ (17,5 мг/нед) по сравнению со «стандартной» группой (13,5 мг/нед). Поскольку продолжительность исследования TICORA составила только 18 месяцев, остается также не ясным, как долго будут сохраняться преимущества «интенсивного» ведения пациентов по сравнению со стандартным. Известно, что только не более половины пациентов с РА в течение длительного времени могут принимать стандартные БПВП, особенно комбинированную терапию, из-за снижения эффективности или развития побочных эффектов, требующих отмены препаратов.

Ответы на эти вопросы особенно актуальны в свете недавно опубликованных данных исследования BROSG (British Rheumatology Outcome Study Group), в которое

были включены 466 пациентов с длительно текущим РА, находящихся на стабильной терапии БПВП в течение по крайней мере 6 месяцев перед началом исследования [45]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которой велась согласно общепринятым стандартам врачами общей практики, а другая получала активную терапию БПВП с госпитализацией (при необходимости) в стационар для ее подбора. При этом цель терапии максимально возможное подавление клинических и лабораторных признаков активности болезни. Основным выводом этого чрезвычайно важного исследования, результаты которого еще нуждаются в специальном анализе, является то, что у пациентов с длительно текущим РА интенсификация лечения «стандартными» БПВП не имеет существенных преимуществ с точки зрения влияния на качество жизни пациентов (индекс HAQ). В обеих группах больных наблюдали неуклонное нарастание индекса HAQ, несмотря на достоверное снижение активности заболевания в группе получавших более агрессивную терапию. Обсуждая результаты этого исследования, T.Pincus и T.Sokka [31] подчеркивают, что результаты BROSG подтверждают материалы других исследований, свидетельствующих о том, что «неполный» контроль воспаления не предотвращает прогрессирование РА и эффективное подавление воспаления вряд ли достижимо с использованием «стандартных» БПВП.

Начало XXI века ознаменовалось внедрением в клиническую практику нового класса БПВП - так называемых генно-инженерных биологических препаратов, среди которых наиболее эффективным несомненно являются химерные миноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО) - инфликсимаб (ремикейд) [2]. Более высокая эффективность комбинированной терапии инфликсимабом и МТ (по сравнению с монотерапией МТ) у пациентов с тяжелым РА подтверждена в серии РКИ и при их метаанализе [2]. Хотя «ранний» РА и является «официальным» показанием для применения этого препарата, результаты его применения в дебюте РА пока не столь многочисленны и заслуживают специального обсуждения. Еще в процессе субанализа материалов исследования ATTRACT, в котором из 428 включенных в исследование пациентов у 82 длительность заболевания была меньше 3 лет, было показано, что комбинированная терапия инфликсимабом и МТ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ в отношении влияния на динамику деструктивных изменений в суставах [7]. Эти данные были подтверждены и расширены материалами международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset), в исследование были включены 1049 пациентов, длительность лечения составила 46 нед [42]. Установлено, что на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и МТ у большего числа пациентов удается достигнуть состояния «ремиссии» (рис. 1) и добиться

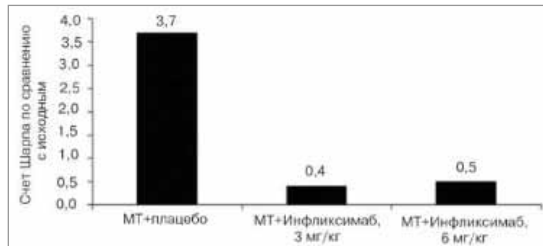
Рис. 1. Исследование «ASPIRE»: частота ремиссий у пациентов с «ранним» РА на фоне лечения МТ и МТ+инфликсимабом.



существенного замедления прогрессирования деструкции суставов (рис. 2), чем на фоне монотерапии МТ.

С точки зрения подбора пациентов, которым особенно показано раннее назначение комбинированной тера-

Рис. 2. Исследование «ASPIRE»: прогрессирование деструкции суставов на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и инфликсимабом.



пии инфликсимабом и МТ, особый интерес представляет исследование [39], в которое были включены пациенты с ранним (длительность болезни менее 6 мес) РА, имеющих маркеры неблагоприятного прогноза (критерии PISA - Persistent Inflammatory Symmetrical Arthritis) [34]. Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию, эффективность лечения, судя по динамике признаков воспаления суставов (по данным магнитно-резонансной томографии), образованию новых эрозий и клинической активности по критериям ACR (ACR 50-78% vs. 40%, ACR 70-67% по сравнению с 30% соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях), была существенно выше, чем у пациентов, леченных МТ. Через 1 год терапии 70% пациентов, получавших комбинированную терапию, достигли ремиссии по критерию DAS 28.

Особое значение для формирования научно обоснованных подходов ведения пациентов с ранним РА имеет исследование BeST (Behandel Strategienn), в которое были включены 502 пациента с РА длительностью менее 2 лет [21]. Пациенты были разделены на 4 группы:

- группа 1 (последовательная монотерапия): монотерапия МТ, при отсутствии эффекта МТ заменяли на сульфасалазин или лефлуномид, или МТ и инфликсимаб;
- группа 2 («step-up» комбинированная терапия): МТ в комбинации (при отсутствии эффекта) с сульфасалазином, гидроксихлорохином и глюкокортикоидом; затем МТ в комбинации с инфликсимабом;
- группа 3 («step-up» тройная комбинированная терапия): МТ в комбинации с сульфасалазином, глюкокортикоидом в высоких дозах (при необходимости сульфасалазин заменяли циклоспорином, а затем МТ и инфликсимабом);
- группа 4: комбинированная терапия МТ и инфликсимабом (при необходимости добавлялся лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин и преднизолон).

К особенностям протокола этого исследования следует отнести следующее:

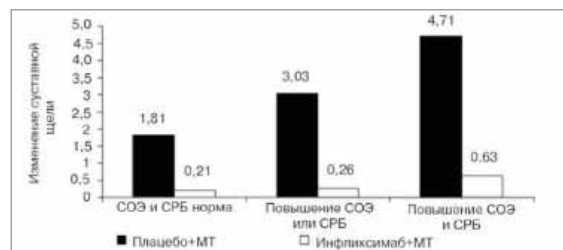
1. Достижение низкой активности заболевания (DAS44<2,4).
2. Интенсивный мониторинг эффективности терапии - при отсутствии эффекта (снижение DAS44<2,4) изменяли протокол по разработанному алгоритму.
3. При достижении эффекта (DAS44<2,4) осуществляли переход на монотерапию, причем отмену всегда начинали с глюкокортикоидов и инфликсимаба.
4. При обострении заболевания возобновляли терапию, однако глюкокортикоиды назначали не более 1 раза.
5. Длительность наблюдения пациентов составила не менее 5 лет.

К концу года исследования клиническое улучшение отмечено во всех группах, но у пациентов групп 3 и 4 имела более быстрая положительная динамика клинических симптомов и улучшение функции суставов. Снижение активности заболевания (DAS44<2,4) достоверно чаще было достигнуто в группе 3 (71%) и группе 4 (74%), чем в первых двух группах (53%; $p < 0,004$). Кроме того, в группах 3 и 4 отмечена более быстрая и выраженная положительная динамика индекса HAQ. Отмечено также, что образование новых эрозий суставов было достоверно ниже у пациентов, получавших инфликсимаб, чем в других группах больных ($p < 0,028$). Предварительный анализ 2 и 3 лет лечения показал следующее: неэффективность на-

чальной терапии реже имела место у пациентов, получавших инфликсимаб. Так, в группе 1 исходная терапия была эффективна только у 33% пациентов, в группе 2 - у 30%, в группе 3 - у 58%, а в группе 4 - у 72%. Через 2 года наблюдения 67 из 120 пациентов группы 4 смогли прекратить прием инфликсимаба и продолжали принимать только метотрексат (средняя доза 12,6 мг/нед) и только 30 (25%) пациентов «не ответили» на лечение МТ и инфликсимабом. Через 3 года после отмены инфликсимаба у 61 (91%) из 67 пациентов сохранялась низкая активность заболевания. Среди них 45 оставались на поддерживающих дозах МТ (в среднем 12 мг/нед), а у 16 развилась ремиссия, что позволило отменить БПВП. Таким образом, через 3 года наблюдения 53% пациентов смогли отменить инфликсимаб и сохраняли низкую активность на монотерапии МТ. При этом у 17 (27%) из 64 пациентов развилась стойкая ремиссия. Примечательно, что через 1 и 2 года в группе 1 20 и 26% пациентов соответственно были вынуждены перейти на прием МТ и инфликсимаба.

Возвращаясь к вопросу о том, каким пациентам с РА особенно показана комбинированная терапия инфликсимабом и МТ в дебюте заболевания, следует рассмотреть данные исследования ASPIRE [40,41]. Детальный анализ материалов этого исследования показал, что у пациентов, получавших монотерапию МТ, прогрессирование деструкции суставов достоверно ассоциировалось с базальным увеличением концентрации СРБ (более 30 мг/л) и СОЭ (>52 мм/ч), а также высоким суставным счетом. Примечательно, что у пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и МТ, ни один из этих параметров не коррелировал с прогрессированием суставной деструкции (рис. 3), которая была минимальной на

Рис. 3. Исследование «ASPIRE»: изменение ширины суставной щели к 54-й неделе



протяжении всего периода наблюдения. Предварительный анализ исследования BeST показал, что терапия раннего РА с использованием инфликсимаба (и высоких доз глюкокортикоидов) эффективно подавляет прогрессирование деструкции суставов у пациентов, имеющих такие маркеры неблагоприятного прогноза, как носительство HLA-DR4 («shared» эпитопа), увеличение концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидный фактор [11].

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, комбинированная терапия инфликсимабом и МТ при раннем РА высокоэффективна, позволяет добиться ремиссии у трети больных и является методом выбора у пациентов с тяжелым быстро прогрессирующим РА, для которого характерна быстрая инвалидизация и в целом неблагоприятный прогноз.

До недавнего времени патогенетические механизмы развития РА рассматривались главным образом с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции и гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО)-а, а также интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 [9,18,38]. Это послужило основанием для широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ФНО-а, к которым относятся химерные (инфликсимаб) и полностью человеческие антитела к ФНО-а и др. [2, 37], и рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1. Применение этих препаратов, в первую очередь ингибиторов ФНО-а, позволило добиться поразительных успехов в лечении РА, которые были недостижимы при при-

менении «стандартных» химических БПВП и глюкокортикоидов. Тем не менее остается немало пациентов, которые резистентны к ингибиторам ФНО- α , имеют серьезные противопоказания к их применению, а у ряда больных могут развиваться тяжелые побочные эффекты. Кроме того, РА весьма гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевание, а гиперпродукция ФНО- α является хотя важнейшим, но далеко не единственным механизмом воспаления и тканевой деструкции при РА.

Напомним, что одна из первых концепций иммунопатогенеза РА основывалась на представлении об этом заболевании, не как о «Т-клеточной цитокинзависимой» патологии, а как о В-клеточной иммунокомплексной болезни, в развитии которой основное значение придавали синтезу ревматоидных факторов (РФ) [25,50]. Действительно, РФ, представляющий собой аутоантитела, специфически реагирующие с константным участком IgG1, обнаруживается в сыворотках более чем 80% страдающих РА, а «серопозитивность» по РФ ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. РФ (РФ-содержащие иммунные комплексы) обладают выраженным патогенным потенциалом. С другой стороны, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о фундаментальной роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА. Например, при изучении экспериментального артрита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID), развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было показано, что В-лимфоциты участвуют в активации CD4+ Т-клеток по Th1 типу в воспаленной синовиальной ткани, выполняя функцию специфических антиген-презентирующих клеток. В-клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и «презентировать» широкий спектр аутоантигенов, а активированные В-клетки экспрессируют ко-стимуляторные молекулы (B7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и лимфотоксин), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты.

Все это вместе взятое послужило теоретической базой для изучения эффективности препарата ритуксимаб (МабТера®, «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), который представляет собой генноинженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20 (человеческий IgG каппа и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC-C2B8) при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях [20,36]. Напомним, что в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных дифференцировочных мембранных антигенов. CD20 – клеточный мембранный антиген, экспрессия которого характерна для «ранних» и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, «ранних» пре-В, дендритных и плазматических клеток. Уникальная роль CD20, как мишени для фармакологических воздействий, связана с несколькими обстоятельствами. CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и поэтому не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной CD20 молекулой. CD20 не экспрессируется на стволовых, «ранних» пре-В и плазматических клетках. Поэтому удаление CD20 В-лимфоцитов, не нарушает В-клеточный иммунный ответ. Полагают, что действие ритуксимаба заключается в удалении В-лимфоцитов, которое реализуется за счет комбинации нескольких меха-

низмов, включающих комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза [23].

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА, как у больных, резистентных к терапии «стандартными» БПВП, так и ингибиторами ФНО- α [15–24], характеристика которых частично представлена в наших предыдущих публикациях [13].

Особый интерес представляют результаты 3 международных многоцентровых РКИ (табл. 1), результаты кото-

	Пациенты	Лечение	n
Фазы IIa [22]	Неадекватный ответ на метотрексат	MT > 10 мг/нед. Ритуксимаб 1 г x 2 Ритуксимаб 1 г x 2 + ЦФ 750 мг x 2 Ритуксимаб 1 г x 2 + MT 10 мг/нед.	161
Фазы IIb DANCER [23]	Активный РА РФ+ и РФ- Неэффективность 1–5 БПВП (включая ингибиторы ФНО- α – 30% пациентов)	Ритуксимаб 2 x 1000 мг или 2 x 500 мг Метилпреднизолон 2 x 1000 MT + ритуксимаб эскалационные дозы	465
Фазы IIb REFLEX [24]	Неадекватный ответ на ингибиторы ФНО- α (> 3 мес.)	Ритуксимаб 2 x 1000 мг Метилпреднизолон 2 x 1000 мг	500

рых послужили основанием для регистрации ритуксимаба для лечения РА в США (FDA), странах Западной Европы (EMA) и России, в первую очередь у пациентов, не «отвечающих» на лечение ингибиторами ФНО- α .

В первое РКИ вошел 161 пациент с активным РА, несмотря на лечение не менее 5 БПВП, включая метотрексат (MT) [14]. При этом одним из критериев включения была сохраняющаяся активность РА на фоне лечения MT в дозе менее 10 мг/нед. в течение 4 и более недель до начала исследования. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: группа 1 – только MT (> 10 мг/нед.); группа 2 – только ритуксимаб (1 г 2 раза на первый и 15 день); группа 3 – ритуксимаб в той же дозе в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) (750 мг на 3 и 17 дни); группа 4 – ритуксимаб и MT. Все пациенты получали глюкокортикоиды в течение первых 17 дней испытания (общая доза 910 мг: метилпреднизолон в/в 100 мг в сутки 1, 3, 15 и 17, в сочетании с преднизолоном п/о 60 мг/сут. со 2 по 4–7 дни и 30 мг/сут. с 8 по 14 дни). У пациентов, получавших комбинированную терапию, эффективность терапии (число пациентов с ответом по ACR50) была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию MT ($p < 0,005$). По критерию ACR20 у пациентов всех трех групп, получавших ритуксимаб, эффективность была выше, чем на фоне монотерапии MT ($p = 0,025–0,001$). Наиболее высокая частота ответа по ACR70 имела место у пациентов, получавших ритуксимаб и MT ($p = 0,048$ по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию MT). Сходные данные получены при оценке эффективности ритуксимаба с использованием индекса DAS28. Только у 5% пациентов, леченных MT, по сравнению с 20% пациентов, получавших ритуксимаб, имел место «хороший ответ» (снижение DAS > 1,2 и низкая активность заболевания – DAS28 < 2,4). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию (снижение DAS < 0,6 или DAS28 > 3,7) составило соответственно 50% в группе, получавшей MT и 18% – ритуксимаб. К 48 неделе в группах пациентов, получавших ритуксимаб, эффект по ACR50 был существенно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию MT ($p = 0,002$). В процессе лабораторного исследования в динамике было установлено, что лечение ритуксимабом приводит к быстрому и стойкому снижению титров РФ, а также CD19 клеток (отражает «истощение» В-клеток). Примечательно, что несмотря на снижение числа В-лимфоцитов, существенного уменьшения концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) у пациентов, получавших ритуксимаб, не отмечено.

В РКИ DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) [17] вошли пациенты с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым и тяжелым РА, которые были резистентны, по крайней мере, к одному БПВП (включая ингибиторы ФНО – 27–32%) и с недостаточной эффективностью MT. Больные были разде-

лены на 3 группы, одна из которых получала монотерапию МТ (n=122), а две других – комбинированную терапию МТ и ритуксимаб в различных дозах (123 и 122 пациента). Кроме того, специально исследовалась эффективность глюкокортикоидной терапии в виде внутривенного или комбинированного введения. Было установлено, что комбинированная терапия МТ и ритуксимабом достоверно эффективней монотерапии МТ. «Ответ» по критерию ACR20 имел место у 28% в группе плацебо и у 54–55% получавших ритуксимаб, по критерию ACR 50 – соответственно, у 13, 33 и 34% пациентов, а по критерию ACR70 – у 5, 13 и 20% (p=0,029 и p<0,001) (рис. 4). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших 500 мг и 1000 мг ритуксимаба, не отмечено. Установлена высокая эффективность повторных курсов ритуксимаба, не уступающих первому курсу (рис. 5). Установлено также, что прием глюкокортикоидов перед введением ритуксимаба не влияет на эффективность, но снижает частоту посттрансфузионных реакций.

Рис. 4. Эффективность ритуксимаба при РА через 6 месяцев

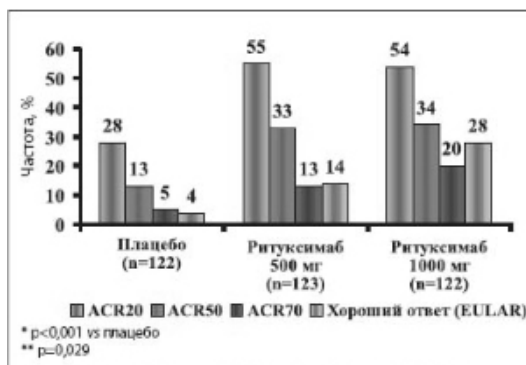
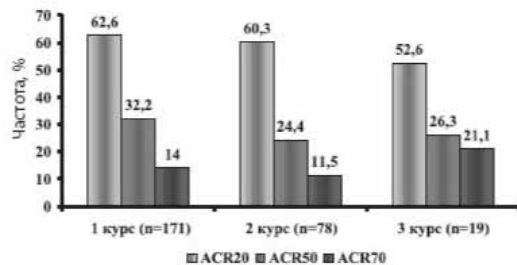


Рис. 5. Эффективность повторных курсов ритуксимабом (открытое исследование фазы II).



В РКИ REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) были включены пациенты с неэффективностью (или непереносимостью) по крайней мере, одного ингибитора ФНО-а [10]. В группе получавших ритуксимаб у значительного большего числа пациентов был получен клинически «ответ» по критериям ACP и EULAR, наблюдалось улучшение параметров качества жизни – опросники FACIT-F, HAQ и SF-36 (табл. 2). Предварительный анализ резуль-

	Ритуксимаб (n=298)	Плацебо (n=201)	p
HAQ-DI (средняя динамика)	-26,9	-6,5	<0,0001
SF-36 (средняя динамика)			
Психическое состояние	4,7	1,3	0,0002
Физическое состояние	5,8	0,9	<0,0001
FACIT-F (средняя динамика)	-9,1	-0,5	<0,0001

татов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ (рис. 6, 7).

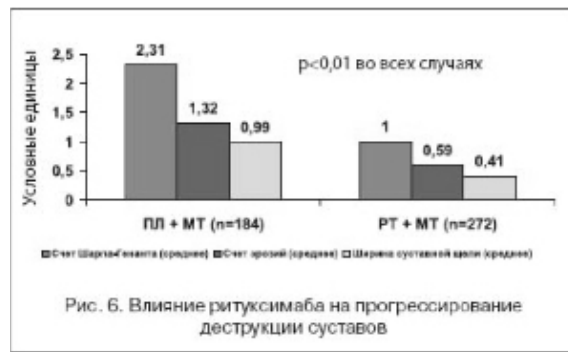


Рис. 6. Влияние ритуксимаба на прогрессирование деструкции суставов

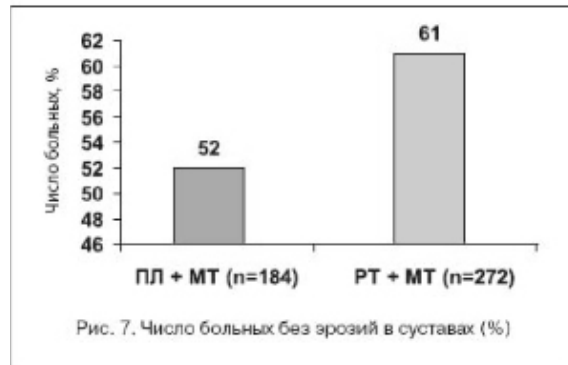


Рис. 7. Число больных без эрозий в суставах (%)

Совсем недавно группа авторитетных европейских ревматологов разработала рекомендации по применению ритуксимаба при РА [41] (табл. 3), в которых подчерки-

Рекомендации	Комментарий
Показания	Неадекватный ответ (или непереносимость или противопоказания) на ингибиторы ФНО-α Умеренная/высокая активность Неадекватный ответ на БПВП, в первую очередь МТ
Обследование до начала терапии	Физикальное обследование Рутинное лабораторное обследование Уровень иммуноглобулинов Определение инфекции гепатита В
Тактика лечения	2 инфузии по 1000 мг (1 и 15 день) 100 мг метилпреднизолона в/в до инфузии При необходимости повторный курс через 24 недели
Оценка эффективности	Минимальный эффект: снижение DAS 28>1,2 Минимальный ответ через 16 нед.

вается, что основным показанием для его назначения в настоящее время является неэффективность ингибиторов ФНО-а. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО-а, особенно при наличии в анамнезе туберкулеза, лимфопролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. Противопоказаниями для проведения терапии являются гиперчувствительность к ритуксимабу (или другим мышиным белкам), тяжелая инфекция и сердечная недостаточность (класс NYHA IV), беременность.

Наиболее частым побочным эффектом при лечении ритуксимабом являются инфузионные реакции (как правило, умеренные), частота которых снижается при повторных инфузиях. В РКИ отмечено умеренное нарастание частоты тяжелых инфекций. Однако в отличие от ингибиторов ФНО-а ритуксимаб не увеличивает риска туберкулеза и оппортунистических инфекций.

Таким образом, инфликсимаб и ритуксимаб являются чрезвычайно перспективными препаратами для лечения наиболее тяжелых форм РА, внедрение которых в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. // РМЖ. – 2006. – Т. 14 (8). – С. 573–577
2. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. // РМЖ. – 2004. – Т. 20. – С. 1123–1127.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. // Клиническая. – 2005. – Т. 6. – С. 8–12
4. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. // Rheumatology (Oxford). – 2002. – V. 41. – P. 1367–1374.
5. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. // Arthritis Rheum. – 2000. – V. 43. – P. 22–29.
6. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M., et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. // Lancet. – 1997. – V. 350. – P. 309–318.
7. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E., et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2004. – V. 63. – P. 149–155.
8. Bukhari M.A.S., Wiles N.J., Lunt M., et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. // Arthritis Rheum. – 2003. – V. 48. – P. 46–53.
9. Choy EH, Panayi CS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. // N Engl J Med. – 2001. – V. 344. – P. 907–916.
10. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. // Arthritis Rheum. – 2006. – V. 54. – P. 2793–2806.
11. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruitterman YPM, Verpoort KN, et al. The association of HLA II antigen and anti-CCP antibodies with progression of joint damage by early and targeted treatment of rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2006. – V. 65 (Suppl. II). – OP0114.
12. Eberhardt K, Rydgren L, Fex E et al. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis: Experience from a 2-year double blind placebo controlled study. // Clin Exp Rheumatol. – 1996. – V. 14. – P. 625–631.
13. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. // Rheumatology (Oxford). – 2001. – V. 40. – P. 205–211
14. Edwards CW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. // New Engl J Med. – 2005. – V. 350. – P. 2572–2581.
15. Egsmose C, Lund B, Borg C, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study. // J Rheumatol. – 1995. – V. 22. – P. 2208–2213.
16. El-Gabalawy HD, Lipsky PE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Rheum. – 2002. – V. 4 (suppl 3). – S297–S301
17. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. // Arthritis Rheum. – 2006. – V. 54. – P. 1390–1400
18. Ferstein GS. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis. // J Clin Invest. – 2004. – V. 114. – P. 471–474.
19. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. // Rheum Dis Clin North Amer. – 2001. – V. 27. – P. 269–281.
20. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biological response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. // Blood. – 2000. – V. 95. – P. 3900–3908.
21. Goekoop-Ruitterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. // Arthritis Rheum. – 2005. – V. 52. – P. 3381–3390.
22. Grigor C, Capell H, Stirling A., et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. // Lancet. – 2004. – V. 364. – P. 263–269.
23. Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells. // Semin Oncol. – 2003. – V. 30 (Suppl. 2). – P. 3–8.
24. Korpele M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. // Arthritis Rheum. – 2004. – V. 50. – P. 2072–2081.
25. Kotzin BL. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // J Rheumatol. – 2005.
26. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. // Arthritis Rheum. – 2002. – V. 46. – P. 347–356.
27. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. // Am J Med. – 2001. – V. 111. – P. 446–451.
28. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M., et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. a randomized trial. // Lancet. – 1999. – V. 353. – P. 1568–1573.
29. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. // Rheumatology. – 2004. – V. 43. – P. 906–914.
30. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2005. – V. 64. – P. 1731–1716.
31. Pincus T, Sokka T. Should aggressive therapy for rheumatoid arthritis require early use of weekly low-dose methotrexate, as the first disease-modifying anti-rheumatic drug in most patients? // Rheumatology. – 2006. – V. 45. – P. 497–499.
32. Puolakkka K, Kautinen H, Mottonen T, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 2004. – V. 50. – P. 55–62.
33. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Arthritis Rheum. – 2005. – V. 52. – P. 27–35.
34. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. // Arthritis Rheum. – 2003. – V. 48. – P. 3039–3045.
35. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. // Rheumatology. – 2002. – V. 41. – P. 196–204.
36. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. // Blood. – 1994. – V. 83. – P. 435–445.
37. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. // New Engl J Med. – 2006. – V. 355. – P. 704–712.
38. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation. // Arthritis Res Ther. – 2005. – V. 7. (Suppl. 2). – S4–S14.
39. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. Fact or fiction? // Arthritis Rheum. – 2005. – V. 52. – P. 2975–2983.
40. Smolen JS, Betteridge N., Breedveld F.C., et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2006.
41. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St.Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Results from the ASPIRE trial. // Arthritis Rheum. – 2006. – V. 54. – P. 702–710.
42. St.Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 2004. – V. 50. – P. 3432–3443.
43. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis Available online <http://arthritis-research.com/content/8/3/211> reduces radiographic progression. // Br J Rheumatol. – 1998. – V. 37. – P. 1157–1163.
44. Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis [In Process Citation]. // Rheumatology (Oxford). – 2000. – V. 39. – P. 835–843.
45. Symmons D, Tricker K, Harrison M, et al. Patients with stable long-standing rheumatoid arthritis continue to deteriorate despite intensified treatment with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs 0 results of the British Rheumatoid Outcome Study Group randomized controlled clinical trial. // Rheumatology. – 2006. – V. 45. – P. 558–565.
46. van Aken J, Lard LR, le Cessie S., et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2004. – V. 63. – P. 274–279.
47. van der Bijl AE, van der Kooij SM, Goekoop-Ruitterman Y.P., et al. Persistent good clinical response after tapering and discontinuation of initial infliximab therapy in patients with early rheumatoid arthritis: 3-year results from the BEST trial. // Ann Rheum Dis. – 2006. – V. 65 (Suppl. II). – OP0180.
48. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with 'second-line' antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. // Ann Intern Med. 1996; 124: 699–707.
49. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. // Arthritis Rheum. – 2003. – V. 48. – P. 1797–1807.
50. Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. // Rheum Dis Clin North Am. – 2001. – V. 27. – P. 335–353.



NEW TRENDS IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: PREFERENCE TO INFlixIMAB AND RiTUXIMAB

E.L.Nasonov

(Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia)

The analysis of the modern literature on a problem of application of antibodies to the TNF-alpha and superficial receptors B-lymphocytes in treatment of sick rheumatoid arthritis is presented.

© ОСИПОК Н. В., ГОРЯЕВ Ю. А. – 2007

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Н. В. Осипок, Ю. А. Горяев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И. В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю. А. Горяев)

Резюме. В обзоре рассматривается проблема анкилозирующего спондилоартрита (АС), представлены статистические данные по распространенности заболевания, описана клиническая картина, поражение других органов и систем, качество жизни больных и социальная значимость. Несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, что обусловлено ранней инвалидизацией и стойким снижением качества жизни больных.

Ключевые слова: Анкилозирующий спондилоартрит, системные проявления, качество жизни.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС), согласно общепринятому определению, – хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных суставов и мелких суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию суставов, обызвествлению спинальных связок, ограничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1].

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, куда включены также реактивные артриты, псориазический артрит, спондилоартриты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты. Этим заболеваниям свойственны следующие общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилиит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частое наличие HLA-B27 и отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови [35, 43, 44, 37].

Типичные клинические и морфологические проявления АС были описаны еще в XVII-XIX вв. Б. О'Коннором. Первое описание АС, как нозологической формы, принадлежит В. М. Бехтереву и относится к 1892 г. В последующем, более полное и точное описание заболевания было дано А. Strumpell (1897) и Р. Marie (1898). Не смотря на столь давнюю историю изучения, самостоятельным заболеванием АС признан только в 70-х гг., после открытия ревматоидного фактора и создания Moll и Wright концепции о серонегативных спондилоартритах [2, 11, 12]. Длительное существование АС, как атипичного варианта ревматоидного артрита, значительно замедлило изучение распространенности заболевания, его клинических особенностей и, в конечном счете, долгое время обусловило позднюю диагностику [21, 3, 23, 14].

Данные по распространенности АС многочисленны и порой противоречивы. Так, в Англии частота АС, по данным J.H. Rellgren, составляла 0,1%. Схожие сведения получены Н. Mathies, согласно которому частота болезни в ФРГ равна 0,1-0,2%. Е. Т. Carter с соавт. изучал заболеваемость АС в Рочестере (США), общая частота составляла 6,6 на 100 тыс. населения – 10,7 среди мужчин и 3,6 среди женщин. В противоположность этим данным, Р. Н. Bennett и Т. А. Burch при обследовании индейцев США в 1966 г. обнаружили АС среди мужчин – 6% случаев. Значительное количество случаев АС обнаружено ими в северных районах Европы. J. T. Gran, G. Husbu при обследовании населения в Норвегии диагностировали АС в 0,82% случаев;

1,13% мужчин и 0,36% женщин. Распространенность АС изучалась также Н. А. Julkunen в Финляндии, где она соответственно составила 0,4-1,6%. В Швеции, по данным L. Bergfeldt, частота АС достигала 0,1-0,5%. В бывшем Советском Союзе распространенность АС среди населения восьми городов (Вильнюса, Иркутска, Красноводска, Одессы, Ярославля, Новосибирска, Владивостока, Душанбе) – определенного АС в среднем составила 0,31; вероятного – 0,19 и суммарного – 0,50 на 1000 населения, среди мужчин она составила 0,59-0,91 на 1000 населения, а среди женщин 0,08-0,15 [7]. В Иркутской области, по данным Ю. А. Горяева с соавт., распространенность данного заболевания составила 0,66-0,86 на 1000 населения. Удельный вес АС в Воронежской обл., по данным Т. М. Черных, составил 0,4% и имеет тенденцию к увеличению с 1993 г. на 0,2%. В Республике Мордовия АС встречался в 0,5% случаев. J.L. Hulsemann, H. Zeidler обследовали 217 пациентов с реактивными артритом, из них АС выявлен у 4%. Т. Behrend утверждает, что если учесть все атипичные и слабовыраженные формы АС, то частота заболевания может достигать 1-2%, с незначительным превалированием среди мужчин.

Распространенность АС значительно варьирует в различных регионах, и, в определенной мере зависит от частоты носительства HLA-B27 в популяции. По данным Л. И. Беневоленской, носительство гена гистосовместимости HLA-B27 отмечалось у 88% больных АС. Выяснено, что распространенность HLA-B27 уменьшается от северных широт к южным [7, 4, 34, 36, 29]. Так, среди европейцев частота АС колеблется от 4 до 8 на тысячу населения, а среди жителей крайнего Севера достигает 1-6% [10, 42].

Таким образом, распространенность АС широко варьирует, что зависит (в основном) от частоты экспрессии HLA-B27, и составляет (среди взрослых) от 0,15 до 1,4% (по другим данным в среднем колеблется от 0,1 до 2% случаев). Распространенность АС в отдельных городах России (по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 1988 г.) от 0,01 до 0,09%. Выявленные значительные колебания распространенности АС в определенной мере связаны с различными методическими и диагностическими подходами к этому вопросу, а также, возможно, с различным распространением заболевания в зависимости от климатогеографических особенностей регионов [46, 47].

АС поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, так, средний возраст больных ко-