

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙЧлен-корреспондент РАМН **МАЗУРОВ В. И., БЕЛЯЕВА И. Б., ДОЛГИХ С. В.**ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
Санкт-Петербург

Мазуров В. И., Беляева И. Б., Долгих С. В. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 96–106. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41

Статья посвящена актуальным проблемам современных методов лечения таких ревматических заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Проанализирована эффективность и безопасность различных методов лечения этих заболеваний, в том числе с применением биологических препаратов.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, инфликсимаб, ритуксимаб.

Mazurov V. I., Belyaeva I. B., Dolgih S. V. Innovative methods in the treatment of systemic autoimmune diseases // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 96–106. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

Article is devoted actual problems of treatment of rheumatic diseases. Efficiency and safety of various methods of treatment of these diseases, including with application of biological agents is analysed.

Key words: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, infliximab, rituximab.

В основе современных методов лечения аутоиммунных заболеваний лежит подавление иммуновоспалительного процесса с помощью цитостатических, глюкокортикоидных и биологических препаратов. К наиболее распространенным и социально значимым ревматическим заболеваниям относятся ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), которые достаточно быстро ведут к инвалидизации больных и существенно снижают их продолжительность жизни. В основе патогенеза этих заболеваний лежит иммуновоспалительный процесс, протекающий с поражением различных органов и систем. Несмотря на то, что при СКВ преимущественно нарушается регуляция В-клеточного звена иммунитета, а при РА – Т-клеточного звена, их объединяет формирование аутоантител против различных собственных антигенов.

В комплексное лечение больных РА входит большое количество противовоспалительных препаратов, однако только болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) способны затормозить прогрессирование болезни. Основное действие БМАРП направлено на подавление активности иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов) и продукции провоспалительных цитокинов. Наиболее часто в лечении РА используются метотрексат (МТ), сульфасалазин (СС) и лефлуномид (ЛФ) [2]. Известно, что проведение адекватной терапии на ранних этапах развития РА существенно повышает эффективность лечения и улучшает его прогноз. В связи

с этим в классификации РА стали выделять ранний ревматоидный артрит (рРА). В настоящее время имеются лишь единичные сведения о тактике назначения БМАРП у больных рРА [1, 20, 22, 26].

Для достижения иммуносупрессии при РА применяется пульс-терапия с использованием высоких доз глюкокортикостероидов и цитостатиков. Известно, что показаниями для пульс-терапии являются высокая активность РА и отсутствие эффекта от монотерапии базисными препаратами. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что пульс-терапия оказывает выраженное подавление активности иммуновоспалительного процесса, однако ее положительное влияние на замедление рентгенологического прогрессирования остается не доказанным, а у 30% больных наблюдается резистентность к проводимому лечению [3, 4, 6, 7, 9, 11].

Новым направлением в лечении больных РА является применение биологических методов терапии [5, 10] на основе моноклональных антител к цитокинам или их растворимым рецепторам, а также к другим биологически активным молекулам. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы 5 препаратов из этой группы: инфликсимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к TNF- α , адалимумаб – человеческие моноклональные антитела к TNF- α , ритуксимаб – ингибитор CD20 клеток, актемра – моноклональное антитело к интерлейкину-6 и абатасепт – ингибитор активации Т-лимфоцитов.

Согласно существующим рекомендациям инфликсимаб и ритуксимаб назначаются больным РА, у которых сохраняется высокая активность заболевания, несмотря на проведение лечения двумя и более базисными препаратами [13]. Важно отметить, что на фоне лечения этими биологическими агентами не только достигается быстрый клинический эффект, но и наблюдается замедление прогрессирования деформации суставов [14].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении СКВ, позволяющие уменьшить признаки системного воспаления, восстановить функцию отдельных органов и систем и тем самым улучшить прогноз заболевания [8, 12].

Отработаны схемы дифференцированной терапии СКВ с применением глюкокортикостероидов, цитотоксических иммуносупрессантов, внутривенного иммуноглобулина [21]. Одним из эффективных методов лечения прогностически неблагоприятных вариантов СКВ признана синхронная интенсивная терапия, включающая применение высокодозных схем пульсового введения метилпреднизолона и циклофосфана в сочетании с плазмаферезом. Инновационным методом лечения больных СКВ признана биологическая терапия с применением ритуксимаба [15, 18, 19, 23–25]. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на доказанную эффективность ритуксимаба в лечении СКВ, опыт его применения при этом заболевании весьма скромен и требуется дальнейшее изучение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для сравнительной оценки эффективности СС, МТ и ЛФ при проведении комплексной терапии рРА было проведено изучение динамики клинических и иммунологических параметров, а также показателей рентгенологического прогрессирования до и через 12 мес лечения у 151 больного. Диагноз РА был установлен по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) (1987). Длительность заболевания на момент первичного обследования составляла от 3 нед до 12 мес, в среднем $6,5 \pm 0,3$ мес. Большая часть больных рРА (51,2%) была серонегативна по ревматоидному фактору (РФ). Среди обследованных преобладала средняя степень активности иммуновоспалительного процесса РА по значениям индекса DAS 28 (59,6%), I–II рентгенологические стадии по классификации Штейнброекера (23,2% и 60,5% соответственно) и I–II функциональные классы заболевания (59,7%). Пациенты были разделены методом случайной выборки на 3 группы, в зависимости от назначения базисной терапии: 1-я группа больных (55 человек) получала сульфасалазин в дозе 2 г/сут, 2-й группе обследованных (55 человек) был назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед, 3-я группа пациентов

(41 человек) первые 3 дня получала лефлуномид в дозе 100 мг/сут, а затем по 20 мг/сут. Всем пациентам, наряду с базисной терапией, назначались нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид и др.). Длительность наблюдения составила 12 мес.

С целью сравнительного анализа влияния пульс-терапии и биологических агентов на течение развернутого РА проведена оценка эффективности трех схем интенсификации ведения больных с этой стадией заболевания. В исследование было включено 90 больных РА (84% женщин, 16% мужчин), все обследованные пациенты были серопозитивными по РФ и имели системные проявления. Степень активности заболевания согласно индексу активности DAS28 была высокой и составляла $>5,1$. Пациенты были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа (30 больных) получала стандартную базисную терапию – метотрексат (МТ) в дозе 10–15 мг/нед, по показаниям больным назначали преднизолон; 2-я подгруппа (30 пациентов) получала пульс-терапию (ПТ) метилпреднизолоном (М) по 1 г в/в ежедневно в течение 3 дней и циклофосфаном (ЦФ) 1 г в/в в 1-й день. Проводилось 3 курса ПТ с интервалом в 1 мес. Между курсами ПТ больные получали базисную терапию: МТ в дозе 10–15 мг/нед и преднизолон 10 мг/сут. Третью подгруппу составили 30 больных РА, которые получали комбинированную терапию МТ в дозе 10–15 мг/нед и инфликсимаб в дозе 3 мг/кг в/в капельно по схеме: исходно, через 2 и 6 нед и далее каждые 8 нед. Наблюдение длилось 22 нед.

Интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка степени функциональных нарушений проводилась с помощью индекса функциональной активности HAQ. Активность РА рассчитывалась с использованием интегрального индекса DAS28. Критерии улучшения на фоне проводимой терапии оценивали по критериям улучшения ACR (1993) в соответствии с 20, 50 и 70% улучшением.

Иммунологическое обследование включало определение в динамике уровней интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) с помощью диагностических наборов фирмы «Randox» на автоматизированном иммунохемотрометрическом анализаторе «Evidence» с использованием биочиповой технологии. Оценивались фенотипические характеристики лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD56+ и HLA-DR+) методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Диагностика панелей аутоантител включала количественное определение ревматоидного фактора (РФ) методом иммунотурбодиметрии с помощью автоматического анализатора OLYMPUS (Япония),

антикератиновых аутоантител (АКА), антиперинуклеарного фактора (АПФ) методом непрямой иммунофлюоресценции, а также антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (аЦЦП) методом иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы Axis Shield (Великобритания). Исследование иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в в сыворотке крови осуществлялось методом жидкофазной иммунопреципитации, а определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля.

Исследование суставов у больных РА включало рентгенографию (РГ), которая проводилась на аппарате "Sireskop CX" Siemens. Рентгенологические стадии РА оценивались по классификации Штейнброекера. Оценку рентгенологического прогрессирования изменений в суставах при динамическом наблюдении через 12 мес проводили по методу Шарпа (1985) в модификации van der Heijde M.F.M. (1999).

Выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов кистей на магнитно-резонансном томографе «Signa Infinity» GE напряженностью магнитного поля 1,5 тесла с использованием аксиальных, корональных и сагиттальных срезов, а также внутривенного контрастного усиления препаратами «Омнискан», «Magnevist» (Schering).

Нами оценен лечебный эффект ритуксимаба (РМ) у 7 пациентов с активными вариантами течения СКВ. Все больные – молодые женщины (средний возраст 36 ± 12 лет). Длительность заболевания от 6 мес до 4 лет. Подострое течение СКВ диагностировалось у 3 больных, хроническое – у 4. У всех обследованных определялась высокая степень активности СКВ по шкале SLEDAI. Перед началом терапии РМ у больных СКВ диагностировались следующие органические поражения: асептический эндокардит Либмана-Сакса (1 пациентка), пневмонит (2 пациентки), церебральный васкулит (1 пациентка), люпус-нефрит: IV класс-G, A/C (диффузный пролиферативный гломерулонефрит) (2 пациентки), вторичный антифосфолипидный синдром (1 пациентка) и гемолитическая аутоиммунная анемия (1 пациентка). РМ вводился по 2 инфузии (по 1000 мг каждая с перерывом в 2 нед) с интервалом в 6 мес. Три пациентки получили 4 инфузии, а 4 обследованных получили 6 инфузий РМ. Длительность наблюдения за больными СКВ составила 12 мес.

Иммунологическое обследование включало определение исходно, через 6 и 12 мес уровня CD19+ клеток методом проточной цитометрии, антинуклеарного фактора (АНФ) методом нРИФ с использованием в качестве субстрата клеточной линии HEp-2, антител к двухспиральной ДНК (дсДНК) методом твердофазного иммуноферментного анализа и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом

преципитации с раствором полиэтиленгликоля. Оценивалась динамика СОЭ (по методу Панченкова) и суточной протеинурии.

Полученные данные были обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Использовались непараметрические методы: критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерии Фишера, Манна-Уитни, Вальда, критерии модуля ANOVA. Проводился корреляционный анализ с помощью методики Спирмена. Критерием статистической достоверности различий считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффективности средств базисной терапии при проведении комплексного лечения рРА свидетельствовала о том, что в группе больных, получавших СС, через 12 мес лечения не отмечено статистически значимого уменьшения признаков клинико-лабораторной активности по динамике числа болезненных и припухших суставов, ВАШ и НАQ ($p > 0,05$). У этой группы пациентов отмечено увеличение количества системных проявлений по сравнению с их исходным числом ($p < 0,05$). Эффект проводимой терапии СС, оцениваемый по динамике индекса DAS28, расценивался как удовлетворительный (Δ DAS=0,86). Напротив, через 12 мес лечения МТ и ЛФ у больных рРА наблюдалось снижение показателей клинико-лабораторной активности: ВАШ, НАQ, СОЭ и СРБ ($p < 0,05$). По значениям DAS28 активность заболевания расценивалась как низкая ($2,8 \pm 0,4$ и $2,68 \pm 0,1$). Достоверных различий в динамике этих показателей у больных рРА через 12 мес лечения МТ и ЛФ выявить не удалось.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных рРА исходно и через 12 мес лечения СС, МТ и ЛФ показало, что у пациентов, получавших СС, динамика исследуемых показателей существенно не изменилась, а у больных, принимавших ЛФ, наблюдалось статистически значимое снижение CD25+ клеток ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом под влиянием ЛФ отмечалось более значимое снижение уровней ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6, чем у больных, получавших СС. Следует отметить, что уровень ИЛ-6 через 12 мес терапии МТ оказался выше, чем после лечения ЛФ ($p < 0,05$) (рис. 2). Под влиянием МТ и ЛФ более значимо снизились уровни ЦИК, РФ и IgG, а в группе больных, получавших СС, данные показатели через 12 мес остались на прежнем уровне (рис. 3).

При оценке влияния СС, МТ и ЛФ на показатели рентгенологического прогрессирования в суставах у больных рРА было установлено, что через 12 мес лечения СС наблюдался достоверный прирост медианы общего счёта Шарпа и счёта эрозий ($p < 0,05$), в то



Рис. 1. Частота клинического ответа по критериям ACR у больных рРА через 12 мес лечения СС, МТ и ЛФ.
* $P < 0,05$ – достоверность различий в числе ответчиков по критериям улучшения, получавших МТ и ЛФ, по сравнению с СС

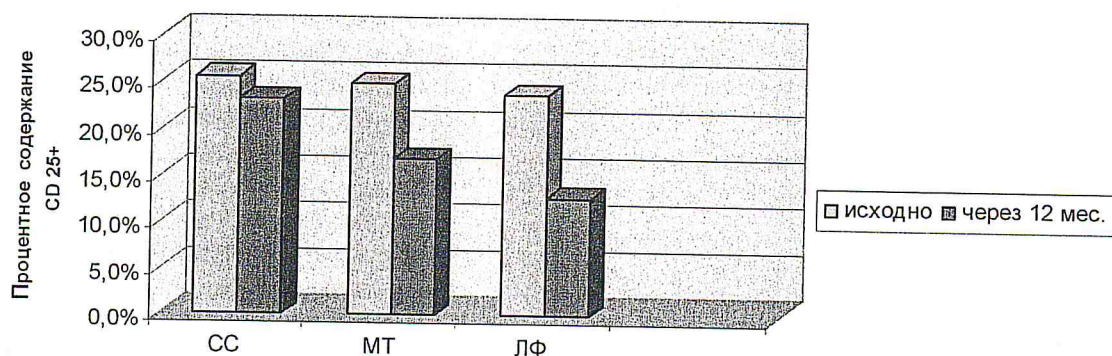


Рис. 2. Динамика уровня CD25+ клеток у больных ранним РА, получавших сульфасалазин, метотрексат или лефлуноид

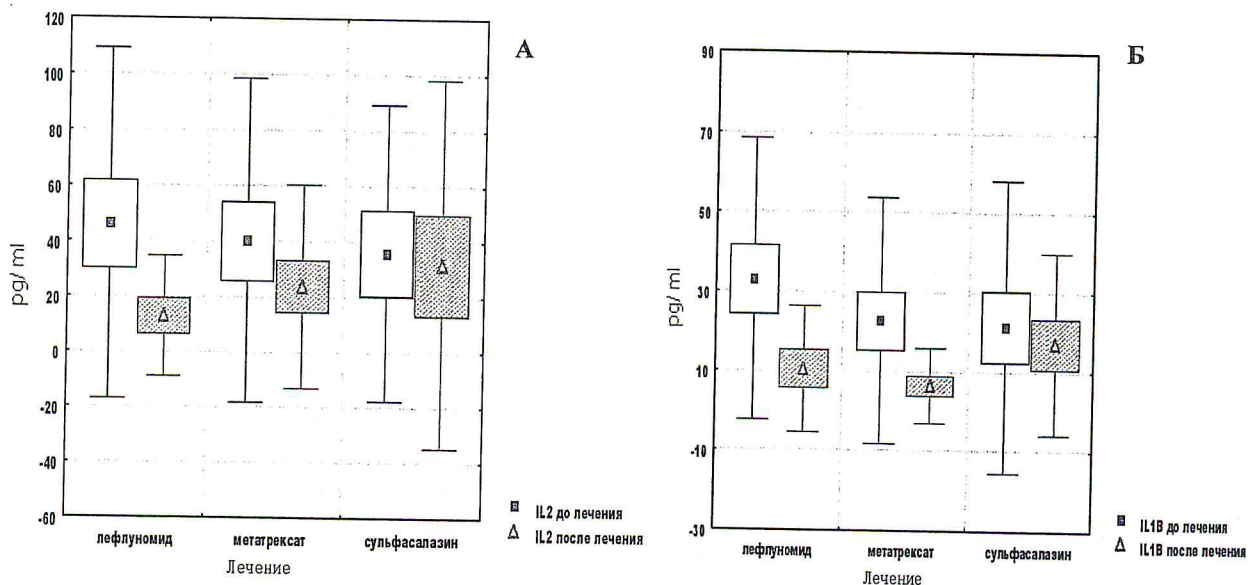


Рис. 3. Динамика уровней IL-1β (А) и IL-2 (Б) у больных ранним РА, получавших лефлуноид, метотрексат или сульфасалазин

время как на фоне терапии МТ и ЛФ динамика этих показателей существенно не изменилась (рис. 4).

Сравнительная оценка клинического ответа на терапию СС, МТ и ЛФ представлена на рис. 5. Через 12 мес лечения 50 и 70% улучшение по критериям

ACR было достигнуто у 2/3 больных, получавших МТ и ЛФ. Терапия СС позволила достичь 50 и 70% улучшения клинико-лабораторных показателей по критериям ACR только у 1/3 больных. Через 12 мес лечения МТ и ЛФ была достигнута клиничес-

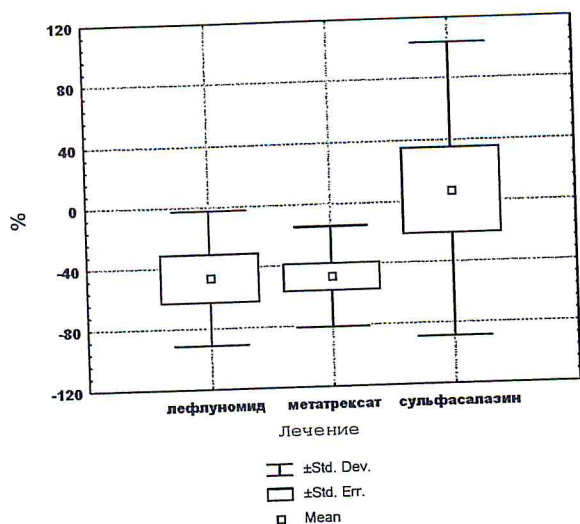


Рис. 4. Динамика уровня РФ в крови у больных ранним РА через 12 мес лечения лефлуномидом, метотрексатом или сульфасалазином (в % от исходных значений)

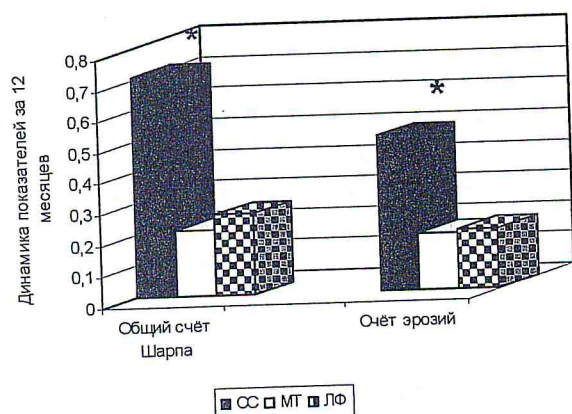


Рис. 5. Динамика прироста медианы счёта Шарпа и счёта эрозий (в относительных единицах относительно исходных значений) через 12 мес лечения СС, МТ и ЛФ. * $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике нарастания медианы общего счёта Шарпа и счёта эрозий при лечении СС по сравнению с ЛФ и МТ

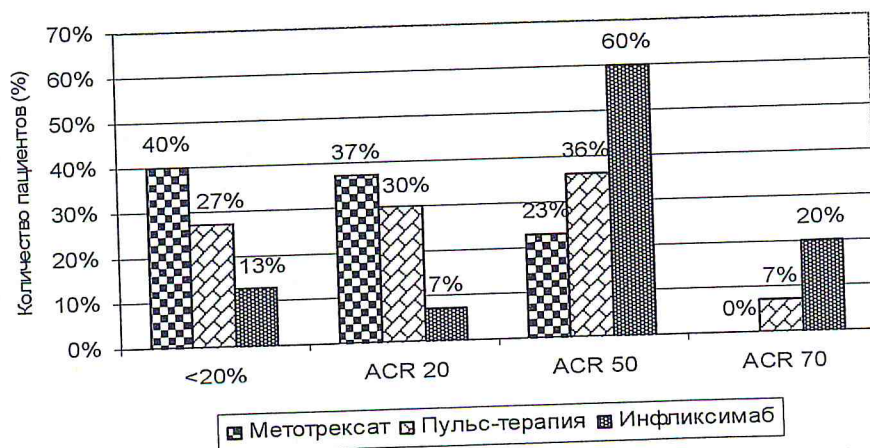


Рис. 6. Эффективность лечения по критериям ACR к 6-му мес наблюдения пациентов РА, получавших МТ, пульс-терапию и инфликсимаб

кая ремиссия соответственно у 29 и 34% больных. У больных, получавших СС, клинической ремиссии не наблюдалось.

За период исследования СС был отменен у 69%, МТ – у 27%, ЛФ – у 19% обследованных. Наибольшее число отмен, в связи с сохраняющейся клинико-лабораторной активностью, наблюдалось у больных, получавших СС, по сравнению с пациентами, которым назначались МТ и ЛФ ($p < 0,01$).

Сравнительная оценка эффективности трех схем интенсификации ведения больных с развернутым РА через 6 мес наблюдения свидетельствовала о более значимой положительной динамике течения РА в группе больных, получавших инфликсимаб в комбинации с МТ, по сравнению с группами больных РА, получавшими ПТ циклофосфаном и метилпреднизолоном, а также базисную противовоспалительную терапию МТ. К концу исследования, согласно критериям ACR (рис. 6), более чем у половины больных РА, получавших инфликсимаб в комбинации с МТ, был получен хороший ответ на проводимую терапию. При этом у 60% больных наблюдался хороший эффект от проводимой терапии (ACR50%), а у 20% – очень хороший эффект (ACR70%). Не наблюдалось ответа на терапию (ACR<20%) у 13% больных, получавших инфликсимаб и МТ, у 27%, получавших ПТ циклофосфаном и метилпреднизолоном, и у 40%, получавших МТ. Важно отметить, что среди пациентов, получавших инфликсимаб в комбинации с МТ, ремиссия РА наблюдалась у 20%, а в группе, получавшей пульс-терапию циклофосфаном и метилпреднизолоном, – у 7%. В группе больных, получавших МТ, ремиссии РА не наблюдалось.

Снижение активности заболевания на фоне проводимой терапии инфликсимабом в сочетании с МТ подтверждалось статистически значимым снижением IL-6, IL-8, ФНО- α в периферической крови у больных РА к 6-му мес наблюдения (табл. 1). Динамика снижения этих цитокинов на фоне терапии

Уровни цитокинов у больных РА, получавших инфликсимаб в комбинации с метотрексатом

Показатель	Контрольная группа	Исходно	Через 6 мес	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
1	2	3	4	5	6	7
IL-2, пг/мл	0,10±0,05	17,4±5,3	5,7±2,3	<0,001	<0,001	<0,05
IL-4, пг/мл	0,1±0,03	14,9±1,3	8,0±1,7	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	0,08±0,01	26,5±2,7	7,1±2,1	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8, пг/мл	0,1±0,04	15,2±1,3	6,1±1,9	<0,001	<0,001	<0,001
IL-10, пг/мл	0,1±0,09	7,9±3,0	1,5±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
ФНО-α, пг/мл	0,1±0,08	8,5±1,7	3,0±0,8	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. P₃₋₄ – достоверность при сравнении параметров с исходным уровнем по критерию Уилкоксона; P_{2-3, 2-4} – степень достоверности параметров при сравнении групп по U-критерию Манна-Уитни.

MT и пульс-терапии была менее значимой. Вместе с тем у 4 пациентов, получавших инфликсимаб в комбинации с MT, наблюдалось отсутствие ответа на проводимую терапию к 6-му мес лечения. Оказалось, что у них имелись высокие титры АТ против химерных анти-ФНО-α антител в сыворотке крови. Из побочных эффектов проводимой терапии наиболее часто наблюдались инфекции мочевыводящих путей: у 23% больных, получавших метотрексат, у 23% – в группе ПТ ЦФ и М, у 13% – в группе больных, получавших инфликсимаб в комбинации с MT. У одного пациента развился синдром лекарственной системной красной волчанки (с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевший обратное развитие после отмены инфликсимаба.

Кроме того, нами прослежена динамика эрозивных изменений в суставах пациентов, получавших инфликсимаб в комбинации с MT (30 пациентов), по данным РГ и высокопольной (1,5 Тс) МРТ кистей с захватом лучезапястных суставов с внутривенным контрастированием исходно и через 54 нед лечения. Полученные результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика деструктивных изменений в суставах у больных РА, получавших инфликсимаб

	Исходно	54 нед Регр./нет/ прогресс.
РГ сужение сует, щелей	17	8\2\7
РГ эрозии	16*	9\4\3*
МРТ эрозии	17*	10\3\4*
МРТ синовит	17	15\1\1
МРТ отек костного мозга	16	9\2\5

Примечание. *Достоверность при сравнении параметров с исходным уровнем по критерию Уилкоксона (p<0,05).

У пациентов с РА, получавших инфликсимаб в течение 54 нед, отмечалось статистически значимое (p<0,05) уменьшение количества эрозий по отношению к исходным параметрам как по данным РГ, так и по результатам МРТ (фото 1–3). Важно отметить, что

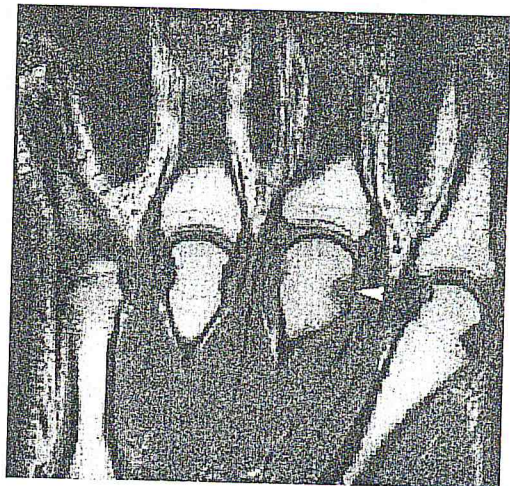


Фото 1. Пациент В., 46 лет. МРТ.

T1 корональная плоскость: сформированные эрозии без прилежащего отека костного мозга, четко отграниченные

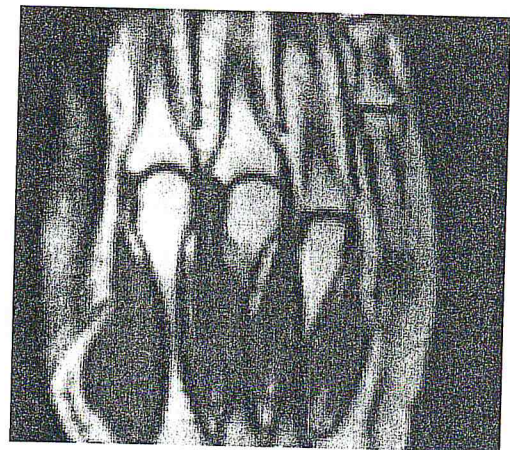


Фото 2. Пациент В. Повторная МРТ через 12 мес. Регресс эрозий

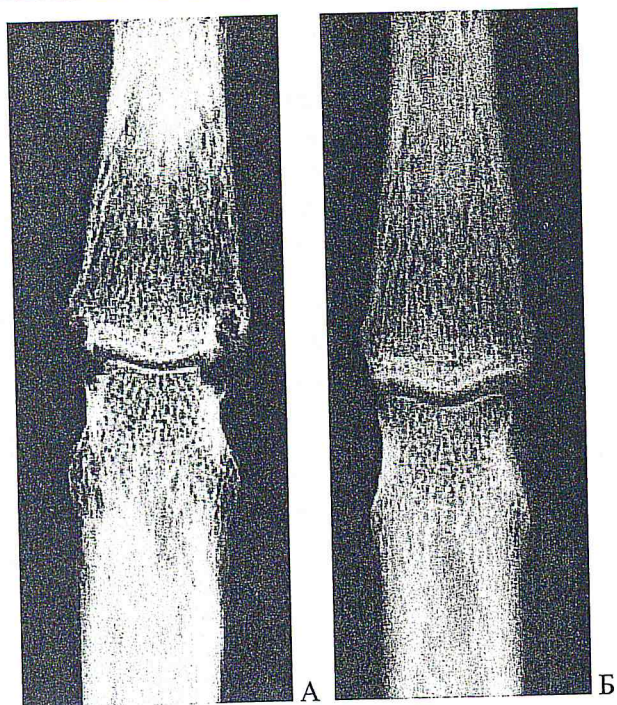


Фото 3. Пациентка М., 54 года. А – РГ. Многочисленные сформированные эрозии. Околосуставной остеопороз, Б – РГ через 12 мес. Регресс эрозий

на фоне терапии инфликсимабом, по данным контрольной МРТ, уменьшились проявления синовита в исследованных группах суставов.

Побочных реакций, угрожавших жизни пациентов, ни в одной группе отмечено не было.

Лечение РМ у больных СКВ привело к достоверному снижению активности заболевания по шкале SLEDAI. Улучшение клинического течения заболевания, характеризующееся исчезновением лихорадки, суставного синдрома, пневмонита, анемии, и уменьшение размеров вегетаций на митральном клапане отмечалось после двух инфузий РМ. Следует отметить, что ослабление признаков активности люпус-нефрита, характеризующееся уменьшением суточной протеинурии, отмечалось через 6–8 нед от начала терапии РМ. У пациентки с вторичным антифосфолипидным синдромом после четырех инфузий РМ отмечено прекращение развития рецидивирующих венозных тромбозов и снижение титра антител к кардиолипинам. Период клинического улучшения после инфузий РМ составлял в среднем от 8 нед до 6 мес. Переносимость повторных циклов была хорошей.

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии РМ у больных СКВ представлена на рис. 7–11. Важно заметить, что после двух инфузий РМ отмечалось развитие деплеции CD19+ клеток, сохраняющееся в течение всего периода наблюдения (рис. 7). Отмечалось также неуклонное снижение уровня АНФ к 6 и 12 мес наблюдения (рис. 8). Титры антител к

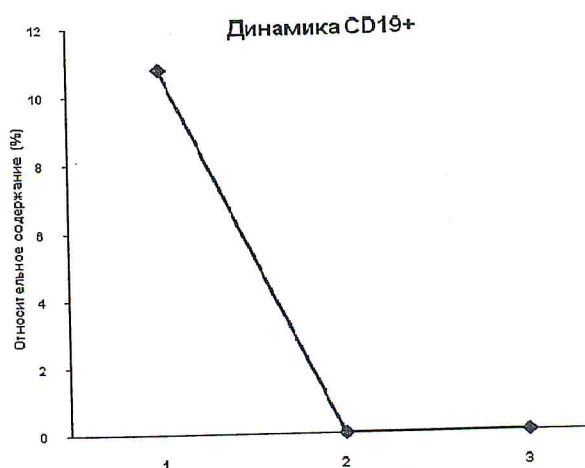


Рис. 7. Динамика CD19+ клеток у больных СКВ на фоне лечения ритуксимабом (1 – исходно, 2 – через 6 мес, 3 – через 12 мес)

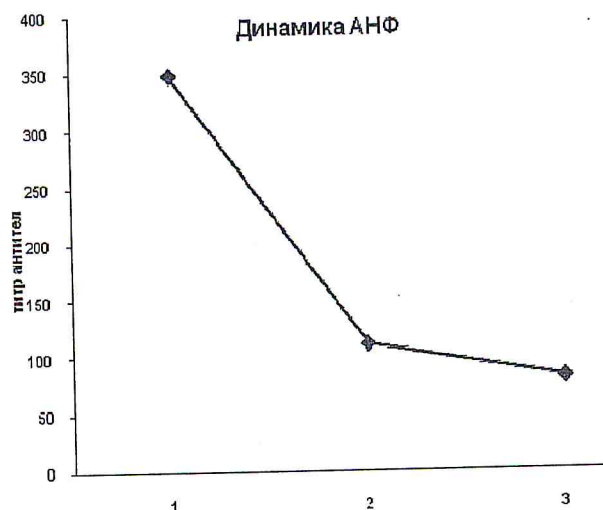


Рис. 8. Динамика АНФ у больных СКВ на фоне терапии ритуксимабом (1 – исходно, 2 – через 6 мес, 3 – через 12 мес)

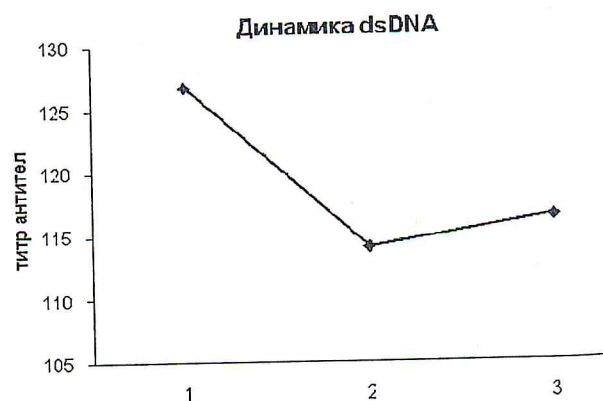


Рис. 9. Динамика антител к dsДНК у больных СКВ на фоне терапии ритуксимабом (1 – исходно, 2 – через 6 мес, 3 – через 12 мес)

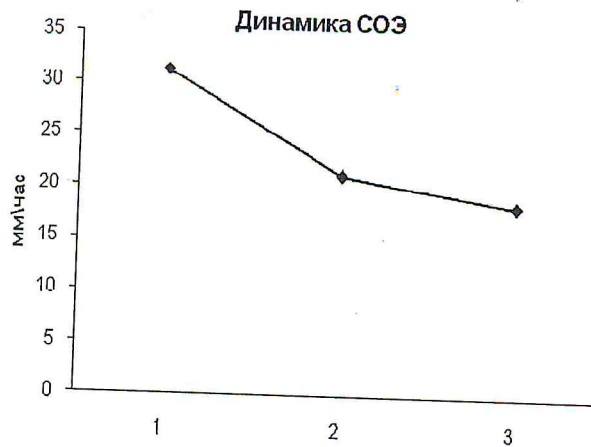


Рис. 10. Динамика СОЭ у больных СКВ на фоне терапии ритуксимабом (1 – исходно, 2 – через 6 мес, 3 – через 12 мес)

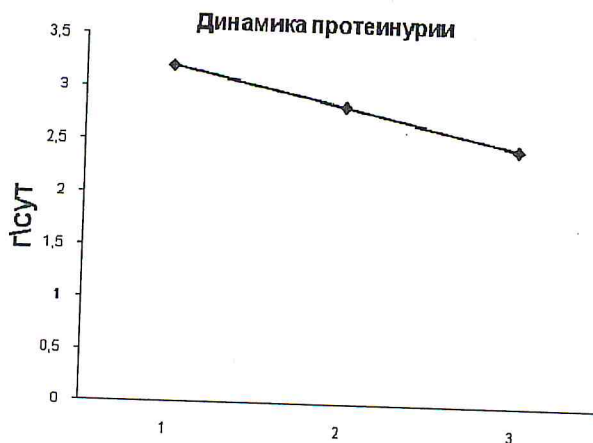


Рис. 11. Динамика суточной протеинурии у больных СКВ на фоне терапии ритуксимабом (1 – исходно, 2 – через 6 мес, 3 – через 12 мес)

дсДНК достоверно снизились к 6 мес наблюдения, а затем отмечался прирост их значений относительно показателей второй точки (6 мес) через 12 мес наблюдения (рис. 9). Отмечалось снижение показателей СОЭ (рис. 10) и суточной протеинурии (рис. 11) к 6 и 12 мес наблюдения за больными СКВ.

Побочных реакций и осложнений на фоне терапии РМ у больных СКВ мы не наблюдали. У всех больных удалось существенно снизить дозу преднизолона за период наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из направлений коррекции нарушений иммунорегуляции при РА является назначение БМАРП, использование которых позволяет снизить клиническую активность, затормозить развитие деструктивных изменений в суставах и тем самым улучшить прогноз течения заболевания. Полученные данные подтвердили имеющиеся сведения о неудовлетво-

рительных отдаленных результатах стратегической схемы «пирамиды» при лечении РА, когда на начальных этапах его развития назначались менее активные БМАРП. Анализ результатов, полученных в процессе настоящего исследования, показал недостаточную эффективность СС после 12 мес его применения у больных рРА, о чем свидетельствовали сохраняющаяся клиничко-лабораторная активность заболевания и развитие эрозивного артрита у 53% пациентов с отсутствием эрозий при первичном рентгенологическом обследовании. С этим был связан высокий процент отмен (64,4%) СС через 12 мес терапии. В последние годы проводятся многочисленные исследования по обоснованию интенсификации лечения больных в начальной стадии РА с использованием цитостатической терапии. Результаты нашего исследования подтвердили преимущество МТ и ЛФ как первых базисных препаратов при лечении рРА перед СС. Установлено, что назначение больным ранним РА адекватных доз МТ или ЛФ ведет к значимому снижению уровней Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний маркер активации, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, IgG, РФ и ЦИК, что сопровождается улучшением показателей клиничко-лабораторной активности по значениям индексов Ричи, HAQ и DAS4, с замедлением темпов суставной деструкции и развитием клинической ремиссии. Результаты нашего проспективного исследования свидетельствуют о том, что ЛФ не уступает МТ по своему эффекту на течение рРА. Преимуществом ЛФ по сравнению с МТ является его лучшая переносимость.

Известно, что у 60% пациентов с длительно текущим РА терапия БМАРП оказывается недостаточно эффективной. Полученные данные послужили поводом к обоснованию применения интенсификации лечения данного заболевания с использованием пульс-терапии, которая занимает особое место в коррекции иммунных нарушений. Показаниями к проведению интенсификации лечения РА являются выраженная клиничко-лабораторная активность, высокие показатели TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 и отсутствие эффекта от применения базисных средств. Разработанные схемы пульс-терапии циклофосфаном и метилпреднизолоном, применяемые трижды с интервалом в 1 мес, позволили повысить эффективность проводимой терапии. Оценка показателей клиничко-лабораторной активности свидетельствовала о достоверном снижении значений интегрального индекса DAS28 после проведенной пульс-терапии. Согласно критериям эффективности проведенного лечения, предложенным Американской коллегией ревматологов (ACR), 50% и 70% улучшение клиничко-лабораторных показателей было достигнуто у 36,6% и 10% больных соответственно, а 20% больных РА не ответили на терапию. На фоне интенсификации лечения отмечено более

значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α , васкуло-эндотелиального фактора роста) и противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) по сравнению с динамикой этих показателей, полученных на фоне традиционной базисной терапии. Побочные эффекты на фоне проводимой интенсификации лечения РА встречались у 8,2% больных, что выражалось повышением артериального давления и уровня аминотрансфераз, снижением уровня лейкоцитов и развитием респираторных вирусных инфекций.

Учитывая тот факт, что одно из ведущих мест в патогенезе РА отводится нарушениям цитокиновой регуляции, проведено изучение возможности их коррекции с помощью биологически активных препаратов — химерных моноклональных антител против TNF- α , (инфликсимаб). На фоне лечения инфликсимабом в сочетании с МТ у больных РА отмечалось достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α), что сопровождалось значимым клиническим улучшением течения заболевания согласно динамике снижения показателей DAS28 и HAQ. Согласно критериям ACR 50% улучшение достигнуто у 60% больных, а 70% — у 20%. Резистентными к данной терапии остались 13,3% больных.

Впервые проведенное сравнительное исследование влияния пульс-терапии циклофосфаном с метилпреднизолоном и инфликсимаба в комбинации с метотрексатом на клинико-иммунологические показатели у больных РА показало, что под влиянием инфликсимаба наблюдалось значительное снижение клинико-лабораторной активности РА. Однако через 3 мес наблюдения отмечено нарастание активности заболевания у пациентов, получавших пульс-терапию циклофосфаном и метилпреднизолоном, что сопровождалось повышением уровней цитокинов в периферической крови (IL-6, IL-8, ФНО- α) и ухудшением показателей суставного синдрома. Напротив, у больных РА, лечившихся инфликсимабом в комбинации с метотрексатом, наблюдалось более значимое и продолжительное снижение показателей иммуновоспалительного процесса, что выражалось в снижении уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- α) в периферической крови, улучшении показателей суставного синдрома и течения заболевания по сравнению с пульс-терапией циклофосфаном и метилпреднизолоном, а также базисной терапией метотрексатом. Важно отметить, что у пациентов с РА, получавших инфликсимаб в течение 54 нед, как по данным РГ, так и по результатам МРТ отмечалось статистически значимое уменьшение количества эрозий по отношению к исходным параметрам. Кроме того, терапия инфликсимабом привела к уменьшению проявлений синовита в исследованных группах

суставов, по данным контрольной МРТ. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения схем интенсивной терапии с использованием инфликсимаба на ранних стадиях РА для предотвращения эрозивного процесса.

Побочные эффекты на фоне лечения инфликсимабом (инфекции мочевыводящих путей и герпес-вирусная инфекция) наблюдались у небольшого числа пациентов и носили умеренно выраженный характер. Частота развития побочных эффектов у больных, получавших пульс-терапию циклофосфаном и метилпреднизолоном, оказалась выше, чем у больных, получавших инфликсимаб.

У 4 пациентов, получавших инфликсимаб, наблюдалось отсутствие ответа на проводимую терапию к 6-му мес лечения, что было связано с формированием у них нейтрализующих антител к ФНО- α . При сопоставлении клинических данных (DAS28 3V, индекса HAQ, ответа на терапию по критериям ACR) было отмечено, что высокие титры антител могут способствовать развитию резистентности к проводимому лечению.

Основной задачей терапии СКВ и других системных аутоиммунных заболеваний является создание препаратов, селективно влияющих на ключевые звенья патогенеза. В этой связи перспективным направлением фармакотерапии этих заболеваний являются препараты, блокирующие пролиферацию В-клеток, среди которых одним из наиболее изученных, безусловно, является ритуксимаб. Следует отметить, что под влиянием ритуксимаба у 7 больных СКВ наблюдалась положительная клиническая динамика в течение 12 мес наблюдения.

Важным представлялось изучить влияние ритуксимаба на клиническое течение СКВ. Значительное улучшение течения СКВ на фоне лечения ритуксимабом обычно наблюдалось через 2–3 мес, а максимальный эффект отмечался к 5–6-му мес. При этом отмечалось снижение индекса активности СКВ (SLEDAI), антител к ДНК и повышение компонента. Применение РМ у больных с высокой активностью, обусловленной внепочечными проявлениями СКВ — цитопенией, полиартритом, серозитом, пневмонитом и АФС, может привести к развитию положительной динамики уже через несколько дней. Согласно полученным данным у 7 пациентов с СКВ, вошедших в исследование, улучшение клинического течения заболевания характеризовалось исчезновением лихорадки, суставного синдрома, пневмонита, анемии и уменьшением размеров вегетаций на митральном клапане у больной с эндокардитом после двух инфузий РМ. Уменьшение признаков активности люпус-нефрита, сопровождающееся снижением суточной протеинурии, отмечалось значительно позже — через 6–8 нед от начала терапии РМ.

При повторном проведении курса лечения ритуксимабом больных СКВ, в связи с обострением заболевания, оказалось, что его эффективность не снижалась и была сходной с первым курсом. Следует отметить, что развитие клинического эффекта и снижение иммунологической активности СКВ сопровождалось значительным снижением уровня В-клеток в крови, а продолжительность угнетения В-клеток соответствовала длительности клинической ремиссии. При этом мы не отмечали закономерного снижения титров антител к двуспиральной ДНК у больных СКВ через 12 мес терапии ритуксимабом. Можно предположить, что терапевтический эффект ритуксимаба связан не только со снижением продукции антител, но и с блокадой активности В- и Т-клеток.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных ранним ревматоидным артритом метотрексатом или лефлуномидом приводит к снижению уровня Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний маркер активации, содержания в крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, IgG, ревматоидного фактора, а также циркулирующих иммунных комплексов, что сопровождается улучшением показателей клинико-лабораторной активности по значениям индекса DAS28, HAQ, замедлением темпов суставной деструкции и развитием клинической ремиссии.
2. Терапия инфликсимабом в комбинации с метотрексатом ведет к более выраженному и продолжительному снижению клинико-лабораторных показателей активности РА по сравнению с пульс-терапией циклофосфаном и метилпреднизолоном, что проявляется улучшением показателей суставного синдрома, снижением уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- α) в периферической крови в течение 6 мес наблюдения.
3. Применение ритуксимаба у больных СКВ способствует улучшению клинического течения заболевания: исчезновение лихорадки, суставного синдрома, пневмонита и анемии, уменьшение размеров вегетаций на клапанах при асептическом эндокардите и ослабление признаков активности люпус-нефрита.
4. Повторные курсы РМ с перерывом в 6 мес оказывают значимое влияние на улучшение клинико-иммунологических показателей у больных СКВ.

Литература

1. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова: научно-практический журнал. 2006. № 3. С. 129–132

2. Диффузные болезни соединительной ткани: рук-во для врачей / Под ред. В. И. Мазурова. СПб., 2009. С. 41–60.
3. Жугрова Е.С., Мазуров В.И. Динамика цитокинового статуса у больных ревматоидным артритом на фоне применения инфликсимаба (ремикейда) // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. № 2–3. С. 251–260.
4. Колосова И.Р., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. и др. Динамика иммунологического фенотипа лейкоцитов под влиянием терапии метотрексатом при ревматоидном артрите // Рос. биотерапевт. журн.: Теоретический и научно-практический журнал. 2002. Т. 1. № 4. С. 3–8.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др. Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматол. 2007. № 4. С. 60–65.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М., Беляева И.Б. Диффузные болезни соединительной ткани: рук-во для врачей / Под ред. проф. В. И. Мазурова. СПб., 2009. 192 с.
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М., 2003. Т. 3. 448 с.
8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004.
9. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., 1996.
10. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях // Науч.-практ. ревматол. 2007. № 1. С. 4–8.
11. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. М., 2005.
12. Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Котовская М.А. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки // Рус. мед. журн. 2005. Т. 26. С. 1731–1736.
13. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М., 2004.
14. Chambers S.A., Isenberg D.A. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease // Lupus. 2005. Vol. 14. P. 210–214.
15. Looney J., Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. B Cell Depletion as a Novel Treatment for Systemic Lupus Erythematosus A Phase I/II Dose-Escalation Trial of Rituximab // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 8 (Aug). P. 2580–2589.
16. Kremer J., Genovese M., Cannon G.W. et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial // J. of Rheumatol. 2004. Vol. 31. P. 1521–1531.

17. Leandro M.J., Cooper N., Cambridge G. et al. Bone marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy // *Rheumatology*. 2007. Vol. 46 (1). P. 29–36.
18. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity // *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 2. P. 764–766.
19. Mikiko Tokunaga et al. Efficacy of rituximab (Anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 15 (Nov).
20. Ostergaard M., Edmonds J., McQueen F. et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64 (Suppl. I). P. 113–117.
21. Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 39. P. 1475–1482.
22. Smolen J.S., Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 226–232.
23. Silverman G.J. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 371–377.
24. Sfikakis P.P., Boletis J.N., Lionaki S. et al. Remission of Proliferative Lupus Nephritis Following B Cell Depletion Therapy Is Preceded by Down-Regulation of the T Cell Costimulatory Molecule CD40 Ligand An Open-Label Trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52 (2). P. 501–513.
25. Vasoo S., Hughes G.R.V. Perspectives on the changing face of lupus mortality // *Autoimmun. Rev.* 2004. № 3. P. 415–417.
26. van Aken J., Lard L.R., 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. Vol. 63 (3). P. 274–279.