

# Терапия псориатического артрита инфликсимабом

В.В. Бадочкин, Ю.Л. Корсакова, В.Г. Барскова, М.С. Елисейев, Ф.М. Кудяева

Российская медицинская академия последипломного образования, ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

**Цель исследования** — изучение эффективности и переносимости инфликсимаба (Ремикейд) при основных синдромах псориатического артрита (ПА).

**Материал и методы.** Исследование основано на лечении Ремикейдом 22 больных ПА с тяжелым и среднетяжелым течением, полиартритическим, остеолитическим и спондилоартритическим вариантами сугавного синдрома, распространенным вульгарным, пустулезным и эритродермическим псориазом. Воспалительную активность определяли по DAS 4, а эффективность терапии — по критериям ACR и EULAR. О тяжести псориаза судили по индексу PASI. У всех больных наблюдались неэффективность или непереносимость базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Терапию Ремикейдом в сочетании с метотрексатом проводили 7 больным, остальные пациенты принимали Ремикейд без БПВП. Препарат вводили внутривенно из расчета 5 мг/кг по общепринятой схеме. Оценена эффективность первых 5 инфузий Ремикейда.

**Результаты исследования.** Уже после 1-й инфузии инфликсимаба наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и продолжительности утренней скованности, а также числа болезненных и воспаленных суставов. Улучшение состояния больных ассоциировалось с длительностью лечения. Под влиянием терапии Ремикейдом отмечалось достоверное снижение воспалительной активности. До начала лечения высокая активность ПА по индексу DAS 4 определялась у 71,4% больных, а после 2-й инфузии препарата — только у 5%. После 3 инфузий и более констатировано большее число больных с ACR 70, т.е. с очень хорошим эффектом терапии, а после 5 инфузий число таких больных достигло 91%. Хороший эффект терапии по критериям EULAR наблюдался в 89% случаев. Не менее выраженной была и динамика псориаза. Ремиссия ПА после 2-й инфузии Ремикейда наступила у каждого 6-го больного, а после 5-й инфузии — у каждого 3-го.

**Заключение.** Ремикейд является наиболее эффективным из имеющихся противовоспалительных препаратов для лечения ПА. Он активно воздействует на основные синдромы этого заболевания.

## Therapy for psoriatic arthritis with infliximab

V.V. Badokin, Yu.L. Korsakova, V.G. Barskova, M.S. Eliseyev, F.M. Kudayeva

Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Objective:** to study the efficacy and tolerability of infliximab (Remicade) in the major syndromes of psoriatic arthritis (PA).

**Subjects and methods.** The study was based on Remicade therapy in 22 patients with severe and moderate PA with polyarthritic, osteolytic and spondyloarthritic types of the joint syndrome, generalized psoriasis vulgar and erythrodermata, and pustular psoriasis. Inflammatory activity was determined by DAS 4 and the efficiency of therapy was evaluated by the ACR and EULAR criteria. The severity of psoriasis was judged from the PASI index. Inefficiency or intolerability of essential anti-inflammatory drugs (EAIDs) was observed in all the patients. Therapy with Remicade in combination with methotrexate was performed in 7 patients; the other patients took Remicade without EAIDs. The drug was intravenously injected in a dose of 5 mg/kg by the generally accepted scheme. The efficacy of the first 5 Remicade infusions was evaluated.

**Results.** Just after the first infliximab infusion, there was a significant reduction in the intensity of joint pains and in the duration of morning stiffness, as well as in the number of tender and inflamed joints. The improvement was associated with the duration of treatment. Remicade therapy resulted in diminished inflammatory activity. Before treatment the high activity of PA, estimated from the DAS 4 index, was determined in 71,4% of the patients; and after the second infusion it was seen only in 5%. After three infusions or more, there were a larger number of patients with 70 ACR scores, i.e. those with a very good effect of therapy; and after 5 infusions; the number of such patients was as high as 91%. According with the EULAR criteria, a good therapeutic effect was observed in 89% of cases. The course of psoriasis was less pronounced. PA remission occurred in every 6 and every 3 patients after the second and fifth infusions, respectively.

**Conclusion.** Remicade is the most effective drug among the available anti-inflammatory ones for the treatment of PA. It strongly affects the major syndromes of this disease.

Псориатический артрит (ПА) относится к серонегативным спондилоартритам с хроническим прогрессирующим течением и преимущественной локализацией патологического процесса в тканях опорно-двигательного аппарата. Для ПА характерны деструктивный артрит, сакроилеит и/или спондилит с формированием синдесмофитов и параспинальных оссификатов, остеит, дактилит, периостит, различные типы костной деструкции, прежде всего, внутрисуставной остеолиз. Все это создает своеобразную картину заболевания [1].

Ранее ПА рассматривали как заболевание с доброкачественным течением. Однако многочисленные исследова-

ния последних лет показали, что даже у больных, которые подвергаются длительной и активной базисной противовоспалительной терапии, наблюдаются быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах и нарастание функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата [2]. По степени нарушения качества жизни, стойкой утрате трудоспособности, тяжести течения и исходам заболевание не уступает ревматоидному артриту (РА) [3]. Интересно, что при ПА, как и при РА, смертность выше (у мужчин на 59% и у женщин на 65%) по сравнению с популяционной [4].

До сих пор неизвестна этиология псориаза и ПА, но имеются неоспоримые доказательства того, что патогенетической основой этих заболеваний является активация клеточного и в меньшей степени гуморального иммунитета на фоне врожденной предрасположенности. Это находит выражение в инфильтрации CD8+Т-лимфоцитами и в меньшей степени CD8+ синовиальной оболочки, кожи и энтезов, обнаружении фиксированных иммуноглобулинов и комплемента в покровном и подпокровном слое синови, высоком уровне провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях и тканях, эффективности селективных иммуноактивных препаратов. В этой цепи иммунобиологических нарушений одно из главных мест принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [5, 6].

Как известно, ключевая роль в развитии воспаления при иммуновоспалительных заболеваниях, в том числе при ПА, отводится ФНО  $\alpha$  — одному из наиболее активных цитокинов с провоспалительным и иммунорегуляторным действием [7]. Этот цитокин участвует в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, 6, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, интерферон  $\gamma$ , и провоспалительных хемокинов (ИЛ 8 или RANTES), определяет содержание С-реактивного и других острофазовых белков, индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Он активно участвует в костном ремоделировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, и, возможно, ответствен за развитие внутрисуставного остеолита у больных ПА [6].

В последние годы создано несколько препаратов, ингибирующих ФНО  $\alpha$ . К ним относятся моноклональные антитела к ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб) или к его растворимому рецептору (этанерцепт), эффективность которых при ПА подтверждена рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ). Наиболее обоснованную доказательную базу имеет инфликсимаб (Ремикейд), который явился первым биологическим агентом в терапии РА, анкилозирующего спондилита, воспалительных заболеваний кишечника, а также ПА и псориаза.

**Материал и методы.** В исследование включено 22 больных ПА, получавших терапию инфликсимабом. Под наблюдением находились 16 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составлял  $38,2 \pm 11,2$  года (от 18 до 58 лет). Давность псориаза была  $11,5 \pm 6,1$  года (от 2 до 20 лет), а давность ПА —  $5,97 \pm 3,98$  года (от 6 мес до 12 лет), причем у 7 больных она не превышала 3 лет.

Тяжелое течение ПА наблюдалось у 17 больных и среднетяжелое — у 5. Суставной синдром был представлен полиартритическим (у 16 пациентов), остеолитическим (у 2) и спондилоартритическим (у 4) вариантами. Воспалительная активность заболевания согласно показателю DAS 4 была максимальной у 16 больных, умеренной — у 3 и низкой — у 3. Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата соответствовала II и III степени у 17 больных. У всех пациентов наблюдалась прогрессирующая стадия псориаза с выраженной воспалительной инфильтрацией кожных высыпаний, при этом площадь поражения составляла

более 3% поверхности тела. Распространенный вульгарный псориаз имелся у 15 больных, экссудативный — у 3, эритродермический — у 3 и пустулезный — у 1.

Основное внимание при обследовании больных уделялось определению выраженности суставного синдрома. Изучали такие показатели, как интенсивность боли по ВАШ в миллиметрах (0–100 мм); длительность утренней скованности в минутах; глобальная оценка активности заболевания пациентом (ВАШ, мм); глобальная оценка активности заболевания врачом (ВАШ, мм); число болезненных суставов (ЧБС) из 78; число воспаленных суставов (ЧВС) из 76; суставной индекс Ричи. Функциональный статус больного оценивали с помощью опросника HAQ.

При определении воспалительной активности ПА использовали комбинированный индекс активности заболевания — Disease Activity Score (DAS 4). Эффективность терапии Ремикейдом оценивали по критериям EULAR, при этом увеличение индекса  $\Delta DAS > 1,2$  означало хороший эффект,  $0,6 < \Delta DAS \leq 1,2$  — удовлетворительный и  $\Delta DAS \leq 0,6$  — отсутствие противовоспалительного эффекта. Ремиссию заболевания констатировали при показателе  $DAS < 1,6$ . Другим методом оценки эффективности терапии являлись критерии ACR, модифицированные для ПА [8]. У всех больных наблюдался активный ПА, что выражалось в наличии более 6 болезненных и более 6 припухших суставов, утренней скованности более 45 мин, высоких значениях СОЭ и СРБ. Для определения характера псориаза использовали индекс его тяжести и распространенности — PASI (Psoriasis Area and Severity Index), учитывающий площадь поражения кожи, выраженность эритемы, степень индурации и шелушения псориазных бляшек [9].

До начала терапии Ремикейдом больные принимали различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Так, метотрексат от 10 до 30 мг/нед получали 15 больных, сульфасалазин — 3, лефлуномид — 1 и циклоспорин 3 мг/кг/сут — 1. У большинства этих больных БПВП не снижали активность воспалительного процесса или наблюдалась их непереносимость.

Терапию Ремикейдом в сочетании с метотрексатом назначали 7 больным, остальные пациенты получали этот препарат без БПВП. Больным, включенным в анализ, проведено от 1 до 16 инфузий Ремикейда. Препарат вводили внутривенно из расчета 5 мг/кг по общепринятой схеме: 0; 2 и 6-я неделя, затем 1 раз в 8 нед. В данной работе детально оценивается эффективность и переносимость первых 5 инфузий Ремикейда, которые больные получали на протяжении 22 нед.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ статистического пакета Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики, методы проверки статистических гипотез, критерий Уилкоксона, Манна–Уитни, Фишера ( $\chi^2$ ). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Динамика основных параметров суставного синдрома у больных ПА на фоне терапии Ремикейдом представлена на табл. 1. Уже после 1-й инфузии препарата наблюдалось отчетливое противовоспалительное действие, что выражалось в достоверном снижении интенсивности боли в суставах, в глобальной оценке активности заболевания врачом и пациентом, индекса HAQ. Продолжительность утренней скованности уменьшилась в 4 раза по сравнению с исходной, ЧВС и СОЭ — более чем в 2 раза.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Динамика показателей ПА ( $M \pm \sigma$ ) на фоне терапии Ремикейдом

Показатель	До лечения (n=22)	После 1-й инфузии (n=22)	После 2-й инфузии (n=21)	После 3-й инфузии (n=20)	После 4-й инфузии (n=19)	После 5-й инфузии (n=11)
ЧБС	25,5±14,1	16,32±8,5 $p_{0-1}=0,9$	10,2±6,4 $p_{0-2}=0,07$	6,3±4,3 $p_{0-3}=0,03$	5,8±4,3 $p_{0-4}=0,007$	2,8±2,3 $p_{0-5}=0,04$
ЧВС	18,9±9,2	8,1±4,7 $p_{0-1}=0,13$	3,1±3,2 $p_{0-2}=0,02$	2,2±2,1 $p_{0-3}=0,003$	1,7±2,1 $p_{0-4}=0,001$	1,1±1,2 $p_{0-5}=0,03$
Индекс Ричи	17,1±9,1	10,8±5,2 $p_{0-1}=0,16$	7,1±4,3 $p_{0-2}=0,11$	4,2±2,6 $p_{0-3}=0,3$	4,6±3,1 $p_{0-4}=0,02$	2,6±2,1 $p_{0-5}=0,05$
Продолжительность утренней скованности	118,8±98,3	28,4±28,3 $p_{0-1}=0,1$	18±13,7 $p_{0-2}=0,02$	10,7±7,9 $p_{0-3}=0,08$	9,6±9,9 $p_{0-4}=0,02$	4,6±4,9 $p_{0-5}=0,01$
Оценка пациентом активности заболевания	67,9±14,2	38,43±12,8 $p_{0-1}=0,001$	28,3±17,3 $p_{0-2}=0,04$	22,5±17,5 $p_{0-3}=0,003$	17,4±17,0 $p_{0-4}=0,001$	19,4±16,0 $p_{0-5}=0,06$
Оценка пациентом интенсивности боли в суставах	66±11,9	30,0±16,2 $p_{0-1}=0,001$	25,7±17,8 $p_{0-2}=0,06$	19,9±16,9 $p_{0-3}=0,08$	17,3±19,3 $p_{0-4}=0,04$	15,3±16,7 $p_{0-5}=0,01$
Оценка врачом активности заболевания	65,9±9,3	40,7±13,0 $p_{0-1}=0,006$	26,9±14,9 $p_{0-2}=0,007$	17,3±13,7 $p_{0-3}=0,01$	17,2±16,3 $p_{0-4}=0,003$	19,3±18,3 $p_{0-5}=0,004$
СОЭ	43,8±23,4	20,8±14,4 $p_{0-1}=0,15$	12,7±6,9 $p_{0-2}=0,04$	16,7±14,3 $p_{0-3}=0,3$	18,7±11,49 $p_{0-4}=0,7$	20,7±14,49 $p_{0-5}=0,4$
HAQ	1,99±0,5	1,2±0,7 $p_{0-1}=0,02$	0,9±0,6 $p_{0-2}=0,02$	0,74±0,6 $p_{0-3}=0,005$	0,6±0,7 $p_{0-4}=0,01$	0,7±0,7 $p_{0-5}=0,002$

**Примечание.** Использовали U-тест Манна–Уитни.

После 2-й инфузии, т.е. на 3-й неделе терапии, наблюдалось существенное снижение ЧВС, продолжительности утренней скованности, значений СОЭ и СРБ. К этому времени ЧВС снизилось в 2,5 раза по сравнению с исходным и индекс Ричи – также в 2,5 раза. Достоверно улучшился и функциональный статус больного по опроснику HAQ.

Положительная динамика отдельных показателей ПА продолжала нарастать по мере увеличения длительности лечения. Спустя 14 и 22 нед после начала терапии Ремикейдом все показатели, кроме СОЭ, претерпели достоверные изменения, при этом ЧВС снизилось в 4,4 и 9 раз соответственно, индекс Ричи – в 3,7 и 6,5 раза, продолжительность утренней скованности – в 12,3 и 25,8 раза. У преобладающего числа больных не зафиксировано воспаленных суставов и ригидности, нормализовался функциональный статус.

Существенной динамикой подверглась и активность воспалительного процесса. Если до начала терапии Ремикейдом высокая активность ПА ( $DAS\ 4 > 3,7$  балла) наблюдалась у большинства больных (71,4%), то после 2-й инфузии – только у 5% (табл. 2). В дальнейшем высокая воспалительная активность не определялась ни у одного из больных.

После 1-й инфузии инфликсимаба хороший эффект по критериям EULAR  $\Delta DAS$  выявлен у 40% больных, и в 40% случаев наблюдалось его отсутствие (табл. 3). На фоне дальнейшего введения препарата хороший эффект отмечен у преобладающего числа больных (71,4 – 89%), в то же время не зарегистрировано ни одного пациента с отсутствием эффекта от лечения Ремикейдом.

У некоторых больных наблюдалась ремиссия заболевания ( $DAS < 1,6$ ), индуцированная инфликсимабом и сохранявшаяся на фоне терапии, а у некоторых и после ее прекра-

Таблица 2. Динамика DAS 4 на фоне лечения инфликсимабом ( $M \pm \sigma$ )

Степень активности ПА	До лечения (n=22)	После 1-й инфузии (n=22)	После 2-й инфузии (n=21)	После 3-й инфузии (n=20)	После 4-й инфузии (n=19)	После 5-й инфузии (n=11)
DAS 4 <i>p</i>	4,3±1,4	3,3±0,9 0,003	2,4±0,7 0,02	1,98±0,9 1,67	2,1±0,8 8,6	2,0±0,6 0,05
Низкая DAS 4<2,4 <i>p</i>	3 (13,6)	4 (18,2) 0,9	8 (38,1) 0,4	12 (60) 0,02	12 (63,2) 0,03	7 (63,6) 0,09
Умеренная 2,4<DAS 4<3,7 <i>p</i>	3 (18,2)	6 (27,2) 0,4	12 (57,1) 0,03	8 (40) 0,14	7 (36,8) 0,05	4 (36,4) 0,24
Высокая DAS 4>3,7 <i>p</i>	16 (71,4)	11 (50,0) 0,35	1 (4,8) 0,002	0 0,003	0 0,0005	0 0,04

**Примечание.** Использовали U-тест Манна–Уитни, тест Фишера. Здесь и в табл. 3: сравнение проводили с первой точкой наблюдения. В скобках – процент больных.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Оценка эффективности терапии инфликсимабом по критериям EULAR

Эффективность терапии	После 1-й инфузии (n=22)	После 2-й инфузии (n=21)	После 3-й инфузии (n=20)	После 4-й инфузии (n=19)	После 5-й инфузии (n=11)
Хорошая $\Delta$ DAS>1,2 p	9 (40,1)	15 (71,4) 0,15	17 (85,0) 0,10	17 (89,0) 0,09	9 (81,8) 0,17
Удовлетворительная $0,6 < \Delta$ DAS $\leq 1,2$ p	4 (18,2)	4 (19,0) 0,5	3 (15,0) 0,5	2 (11,0) 0,6	2 (18,2) 0,67
Без эффекта $\Delta$ DAS $\leq 0,6$ p	9 (40,1)	2 (9,5) 0,12	0 0,006	0 0,007	0 0,009

Примечание. Использовали тест Фишера.

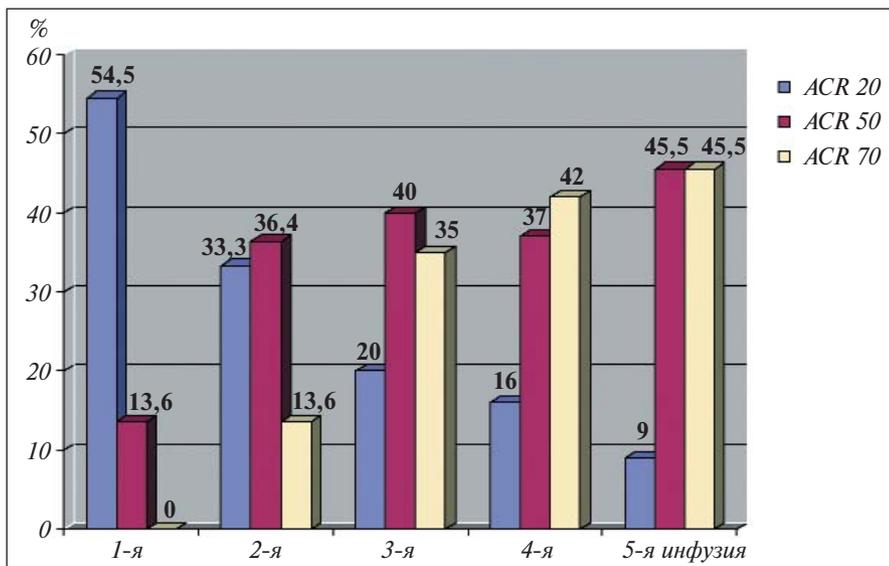


Рис. 1. Оценка эффективности терапии Ремикейдом по критериям ACR

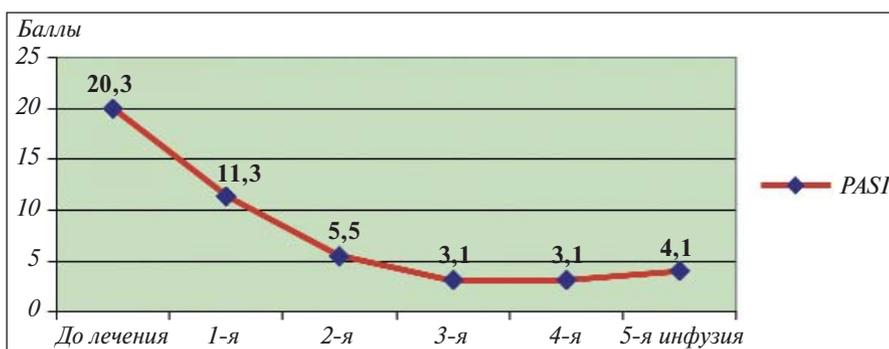


Рис. 2. Динамика индекса PASI у больных ПА на фоне терапии Ремикейдом

С увеличением числа инфузий статистически значимо нарастало число больных, соответствующих ACR 50 (хороший эффект терапии) и ACR 70 (очень хороший эффект). Если после 2-й инфузии преобладали больные с ACR 50, то после 3-й инфузий и более стало больше пациентов с ACR 70. После 5 инфузий количество больных, соответствующих по этому критерию хорошему и очень хорошему эффекту терапии, составило 91%. Что же касается не ответивших на терапию ингибитором ФНО  $\alpha$ , то после 1-й инфузии их было 7 (31,8%) из 22, после 3-й – 1 (5%) из 21, а после 5-й инфузии уже все больные соответствовали критериям ACR.

Терапия инфликсимабом существенно влияла на характер псориаза и его стадию, при этом все больные до начала терапии имели прогрессирующую стадию псориаза и большую его распространенность, как и высокие значения индекса PASI –  $20,03 \pm 16,3$  балла. Терапия способствовала регрессу псориазических высыпаний, причем не только при распространенном вульгарном псориазе, но и при наиболее тяжелых его вариантах – пустулезном и эритродермическом.

Уже через 3–5 дней после 1-й инфузии Ремикейда уменьшалась выраженность эритемы, индурации и шелушения псориазических бляшек, а в некоторых случаях и площадь поражения кожи. В дальнейшем положительная динамика кожного синдрома нарастала (рис. 2).

Так, после первых 2 инфузий Ремикейда клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 3 (15%) из 20 больных, после 3 инфузий – у 7 (35%) из 20, после 4 – у 5 (26%) из 19 и после 5 – у 4 (36%) из 11. У 3 больных, получивших 7 инфузий инфликсимаба, наблюдалась стойкая ремиссия ПА. У них показатели суставного синдрома соответствовали критериям ACR 70, а кожный синдром находился в стадии регресса с минимальной площадью поражения.

Оценка эффективности лечения по критериям ACR показала, что уже после 1-й инфузии инфликсимаба ACR 20 соответствовало 54,5% больных и ACR 50 – еще 10% (рис. 1).

Индукция ремиссии кожного синдрома нарастала (рис. 2). Индекс PASI после 2 инфузий Ремикейда снизился с 20,03 до 5,5 балла, после 3-й и 4-й – до 3,1 балла, т.е. в 6,5 раз по сравнению с аналогичным показателем до лечения. Постепенно увеличивалось число пациентов, у которых индекс PASI уменьшился на 75% и более. Так, если после 1-й инфузии таких больных было всего 4,5%, то после 2-й их стало 62%, а после 3-й индекс PASI 75 определялся уже в 85% случаев. У всех больных на начальном этапе лечения отмечен полный или частичный регресс кожных эфлюресценций. В некоторых случаях без видимой причины

возникали рецидивы псориаза, однако площадь поражения и выраженность экссудативного компонента были меньше, чем до лечения Ремикейдом.

Терапию инфликсимабом больные переносили удовлетворительно. Нежелательные явления выявлены в 8 (38,1%) наблюдениях. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдалось у 5 (23,8%) больных, причем у 1 из них уровень АЛТ, АСТ превышал норму в 4 раза, что привело к отмене препарата. В другом случае терапия была прекращена из-за инфузионной реакции, сопровождавшейся бронхообструктивным синдромом с учащением дыхания, одышкой, покашливанием, появлением дистанционных сухих хрипов. Эти явления развились во время 7-й инфузии Ремикейда. Еще у 1 больного лечение отменили из-за обострения суставного синдрома, возобновления прогрессирующей стадии распространенного экссудативного псориаза с пустулизацией и развития острого переднего увеита. Эти нежелательные явления появились спустя 2 нед после 4-й инфузии препарата. В 3 случаях в связи с присоединением симптоматики острого респираторного заболевания интервал между инфузиями был увеличен на 2–4 нед, что сопровождалось незначительным обострением ПА.

**Обсуждение.** ПА характеризуется выраженным полиморфизмом проявлений и течения. Возможно доброкачественное течение заболевания с медленным прогрессированием структурных изменений в суставах и позвоночнике на протяжении нескольких лет или всего периода заболевания, что обычно встречается при ограниченном вульгарном псориазе. Однако нередко наблюдается быстрое прогрессирование ПА уже в первые 2 года болезни с развитием выраженного деструктивного артрита, множественного внутрисуставного остеолита и анкилозирующего спондилита с функциональной недостаточностью опорно-двигательного аппарата. В таких случаях обычно имеет место и тяжелое течение распространенного псориаза, торпидного к активной мазевой терапии, глюкокортикоидам (ГК), фототерапии, ароматическим ретиноидам или цитотоксическим иммунодепрессантам. Существенные различия в течении кожного псориаза и ПА являются основанием к проведению их дифференцированной терапии.

При ПА нередко наблюдается торпидность заболевания к БПВП и другим методам лечения. Около четверти больных не удовлетворены результатами проводимой терапии [10]. Этим объясняется целесообразность поиска новых лекарственных средств, которые могли бы активно воздействовать на воспалительную активность, а также тормозить или полностью сдерживать структурное (рентгенологическое) его прогрессирование. Ранее мы показали, что применение лучшего из БПВП при ПА – метотрексата – в малых (15 мг/нед) или средних (30 мг/нед) дозах не влияет на темпы прогрессирования этого заболевания [11].

В последние годы создано несколько препаратов, ингибирующих ФНО  $\alpha$ . Особенно широкое применение в ревматологии получил инфликсимаб (Ремикейд), который используют при иммуновоспалительных заболеваниях, в том числе при псориазе и ПА [7]. Показано, что при ПА наблюдается экспрессия этого цитокина, причем его содержание в крови, синовиальной жидкости, синовиальной оболочке и воспаленных энтезах выше, чем при РА, и коррелирует с воспалительной активностью [5, 12].

Эффективность Ремикейда при ПА убедительно доказана результатами РКИ, в частности данными исследования

ИМПАКТ (Infliximab Multinational Psoriatic arthritis Controlled Trial), в котором приняли участие 104 больных с активным ПА [13]. В первой части исследования, которая продолжалась 16 нед, половина больных принимали Ремикейд 5 мг/кг по общепринятой схеме, а другая половина – плацебо. По окончании этого периода в группе Ремикейда 49% больных отвечали критериям ACR 50 и 28,8% – ACR 70, а в группе плацебо 0 и 0% соответственно. Критериям ответа на терапию ПА – PsARC – соответствовали 76,5% больных, которые лечились ингибитором ФНО  $\alpha$  и 18% пациентов контрольной группы. Спустя 16 нед все больные переходили на прием Ремикейда. Длительность лечения и наблюдения в целом составляла 94 нед. В этом исследовании было убедительно показано, что при длительном лечении Ремикейдом уменьшается скорость рентгенологического прогрессирования, которую определяли методом van der Heijde-Sharp, модифицированным для ПА. Результаты другого РКИ ИМПАКТ 2, в котором приняли участие 200 больных с активным ПА, не отвечавших адекватно на предшествующую терапию БПВП, также показали высокую эффективность Ремикейда при ПА [14]. У больных, принимавших Ремикейд, наблюдался заметный положительный эффект уже через 2 нед лечения. В дальнейшем количество больных с хорошим эффектом продолжало увеличиваться.

У больных ПА, которых мы наблюдали, также выявлена высокая эффективность Ремикейда. Препарат характеризуется быстрым наступлением терапевтического действия. Уже на следующий день после 1-й инфузии существенно уменьшились интенсивность боли в суставах и продолжительность утренней скованности, а также ЧБС и ЧВС, что позволило у некоторых больных полностью отменить НПВП. Эффективность лечения ассоциировалась с длительностью антицитокиновой терапии. Интересно, что выраженный эффект достигался и у больных, ранее торпидных к другим видам лечения, включая и БПВП, на что указывают и другие исследователи [15].

На фоне терапии инфликсимабом снижалась активность заболевания, оцениваемая по индексу DAS 4, при этом значительная часть пациентов соответствовала критериям хорошего ответа на терапию и критериям хорошего и очень хорошего эффекта по критериям Американской ревматологической ассоциации (ACR 50 и ACR 70). Уже после 2-й инфузии Ремикейда ремиссия выявлена у каждого 6-го больного, а после 5-й инфузии – у каждого 3-го. По данным F. Cantini и соавт., при ПА терапия Ремикейдом чаще приводит к ремиссии, чем терапия БПВП [16]. В то же время мы считаем, что при этом заболевании терапевтическая активность Ремикейда выше, чем при РА. При ПА реже встречается и вторичная неэффективность этого биологического агента.

Ремикейд отчетливо влияет на кожные проявления псориаза. По нашим данным, он быстро обрывает прогрессирующую стадию псориаза, причем и у больных с тяжелыми его вариантами, при которых локальная и системная терапия недостаточно эффективна. На фоне лечения Ремикейдом наблюдается уменьшение площади поражения кожи и воспаления, о чем наглядно свидетельствует динамика индекса PASI. Уже после 1-й инфузии Ремикейда этот индекс уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, а после 2-й – в 4 раза. Такая высокая эффективность Ремикейда в отношении кожного синдрома при ПА наблюдалась и в РКИ [13, 14].

В отличие от БПВП диапазон биологического действия Ремикейда намного шире, а лечебный потенциал выше [17, 18]. Существенной особенностью ингибиторов ФНО  $\alpha$  является быстрый терапевтический эффект («драматический» эффект), сопоставимый с таковым пульс-терапии ГК. Но в противоположность последней Ремикейд способен не только активно воздействовать на клинические проявления суставного синдрома, но и тормозить его рентгенологическое прогрессирование, причем независимо от выраженности клинического эффекта. При ПА этот препарат можно использовать как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП, хотя вопрос о возможном нарастании терапевтического потенциала при проведении сочетанной терапии у больных с осложненным псориазом остается открытым.

Основным показанием к назначению Ремикейда, как и других ингибиторов ФНО  $\alpha$ , при ПА является максимальная активность воспалительного процесса на протяжении 3 мес и более, которую не удастся снизить с помощью НПВП в максимально допустимых дозах и системных ГК. Он также показан при резистентности к БПВП или при быстром прогрессировании ПА и значительном нарушении функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленном текущим воспалением. Препарат следует назначать при неэффективности локальной терапии ГК активного артрита или энтезопатий. Его используют при тяжелых вариантах дерматоза, в частности, при распространенном псориазе с выраженным экссудативным компонентом или при атипич-

ном (пустулезном, эритродермическом) псориазе. Ремикейд показан при системных проявлениях ПА, прежде всего, при его злокачественной форме, при которой он является препаратом выбора. Показания к его назначению в каждом конкретном случае могут быть расширены. Так, препарат следует назначать больным с псориазическим спондилитом и неэффективностью БПВП. Ремикейд показан больным с множественными дактилитами, тем более что имеются данные о его эффективности при энтезопатиях и дактилитах [19].

**Заключение.** Таким образом, при ПА Ремикейд демонстрирует выраженный терапевтический эффект как при краткосрочном, так и при длительном применении. Он позволяет контролировать течение основных синдромов заболевания, активно подавляет воспалительный процесс в суставах, позвоночнике, воспаленных энтезах, коже и ногтевых пластинках. Ремикейд существенно уменьшает число активно воспаленных суставов, способствует обратному развитию дактилитов и энтезитов, нормализует функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, улучшает качество жизни. Он активно уменьшает распространенность псориаза и его воспалительный компонент, а также быстро обрывает прогрессирующую стадию дерматоза. Препарат способен останавливать или существенно замедлять рентгенологическое прогрессирование ПА. Высокая эффективность Ремикейда еще более подчеркивает участие иммунных механизмов в инициации и хронизации воспалительного процесса как при псориазе, так и при ассоциированном с ним артрите.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадюкин В.В. Псориазический артрит. В кн.: Псориаз и псориазический артрит под ред. В.А.Молодцова. Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия. М., 2007;197–276.
2. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In Oxford textbook of rheumatology. Eds. Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N. New York: Oxford University Press, 1998;1071–84.
3. Sokoll K.B., Helliwell P.S. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1842–6.
4. Wong K., Gladman D.D., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. I. Causes and risk death. *Arthr Rhum* 1997;40:1868–72.
5. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:26–9.
6. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:406–12.
7. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005;56 с.
8. Mease P. Psoriatic arthritis, the role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl. 28):116–21.
9. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
10. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol* 2000;27:1247–50.
11. Бадюкин В.В., Корсакова Ю.Л. Интенсивная терапия псориазического артрита. Сообщение 1. Влияние на основные синдромы заболевания. *Науч-практич ревматол* 2006;4:70–9.
12. Pertsch G., Steiner G., Leeb B. et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997;24:518–23.
13. Antoni C.E., Kavanaugh A., van der Heijde D. et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869–76.
14. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7.
15. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:541–5.
16. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:872–6.
17. Saad A.A., Symmons D.P., Noyce P.R. et al. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883–90.
18. Ravindran F., Scott D.L., Choy E.N. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti rheumatic drugs and biologic drugs for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855–9.
19. Ritchlin C.T., Haas-Smith S.A., Li P. et al. Mechanism of TNF- $\alpha$  and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:821–31.