

Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом

Мазуров В.И.¹, Беляева И.Б.¹, Трофимов Е.А.¹, Самигуллина Р.Р.¹, Октябрьская И.В.², Петрова М.С.², Инамова О.В.², Башкинов Р.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия
¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30

Исследования эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА) в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» немногочисленны.

Цель настоящей работы — изучить влияние БПВП и ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) на клиническое течение, качество жизни (КЖ) и эволюцию суставных эрозий и синовита у больных РА.

Пациенты и методы. В исследование включен 151 больной рРА. На первом этапе пациенты получали БПВП. На втором этапе 101 пациенту с сохраняющейся умеренной и высокой степенью активности был назначен МТ 25 мг/нед, либо 20 мг/нед в комбинации с инфликсимабом (ИНФ), либо 20 мг/нед в комбинации с ритуксимабом (РТМ). На третьем этапе 20 пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания были переведены на терапию тоцилизумабом (ТЦЗ).

Результаты и обсуждение. К 12 мес лечения БПВП клиническая ремиссия чаще достигалась в группе МТ. Назначение ИНФ или РТМ приводило к значимому улучшению КЖ пациентов. Применение ТЦЗ как препарата второй и третьей линии способствовало достоверному снижению DAS28 СРБ.

Выводы. Между группами больных, получавших терапию ИНФ и РТМ, не выявлено статистически значимых различий в динамике КЖ, СОЭ, циркулирующих иммунных комплексов и показателей рентгенологического прогрессирования, что подтверждает возможность «переключения» с первого ГИБП на препараты последующих линий при нарастании активности. ТЦЗ может быть препаратом второй и третьей линии при ускользании эффекта от терапии другими ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инфликсимаб; ритуксимаб; тоцилизумаб; стратегия T2T.

Контакты: Роман Андреевич Башкинов; bashkinov-roman@mail.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Трофимов ЕА и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):22–29.

Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis

Mazurov V.I.¹, Belyaeva I.B.¹, Trofimov E.A.¹, Samigullina R.R.¹, Oktyabrskaya I.V.², Petrova M.S.², Inamova O.V.², Bashkinov R.A.¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²30, Bolshaya Pod'yachevskaya St., Saint Petersburg 190068

There are few studies of the efficiency of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in patients with early rheumatoid arthritis (eRA) as part of a treat-to-target strategy.

Objective: to investigate the effects of DMARDs and BAs used in combination with methotrexate (MTX) on clinical course, quality of life (QoL), and the evolution of articular erosions and synovitis in patients with RA.

Patients and methods. The investigation enrolled 151 patients with *rRA*. At the first stage, the patients received DMARDs. At the second stage, 101 patients with persistent moderate and high disease activity were prescribed MTX at a dose of 25 mg/week or 20 mg/week in combination with infliximab (INF), or 20 mg/week in combination with rituximab (RTX). At the third stage, 20 patients with persistent high disease activity were switched to tocilizumab (TCZ) therapy.

Results and discussion. At 12 months of DMARD therapy, a clinical remission was more often achieved in the MTX group. The use of INF or RTX significantly improved QoL in the patients. That of TCZ as a second- and third-line drug led to a significant decrease in DAS28-CRP.

Conclusion. There were no statistically significant differences between the INF and RTM groups with respect to the time course of changes in CRP, ESR, circulating immune complexes, and the indicators of X-ray progression, which confirms the possibility of switching from a first-line BA to its subsequent lines with an increasing clinical disease activity. TCZ can be a second- and third-line drug when the effect of therapy with other BAs escapes.

Keywords: rheumatoid arthritis; infliximab; rituximab; tocilizumab; T2T strategy.

Contact: Roman Andreevich Bashkinov; bashkinov-roman@mail.ru

For reference: Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):22–29.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-22-29

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) базируется на его ранней диагностике, которая определяет возможность в самые короткие сроки («окно возможностей») инициировать активную терапию для максимально быстрого достижения ремиссии или низкой активности заболевания (концепция «Лечение до достижения цели») [1, 2]. В рекомендациях EULAR 2016 г. особое внимание уделено базисным противовоспалительным препаратам (БПВП). Отмечено, что терапия БПВП должна быть начата сразу после установления диагноза РА. Сделан вывод о том, что метотрексат (МТ) продолжает оставаться препаратом выбора для лечения пациентов с РА. Он может быть использован в виде монотерапии, а также в сочетании с другими синтетическими БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3, 4]. При этом в исследованиях, посвященных фармакотерапии раннего РА (рРА), эффективность всех методов лечения сравнивается с таковой МТ. Другие БПВП, включая лефлуномид (ЛЕФ) и сульфасалазин (СУЛЬФ), рассматриваются в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к его назначению [5–8]. Однако контролируемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии с применением ЛЕФ и СУЛЬФ при рРА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», немногочисленны.

Внедрение в клиническую практику ГИБП привело к изменению стратегии терапии РА, которая должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а не только на симптоматическое улучшение. К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцепт, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб и цертолизумаб пэгол; ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб; анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); а также блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт. Наряду с ГИБП особое место в лечении РА занимает ингибитор JAK-киназы тофацитиниб (ТОФА) – первый таргетный синтетический БПВП для перорального приема [9–12]. Однако сравнительных исследований клинической эффективности различных ГИБП у пациентов с РА крайне мало.

Данная работа представляет собой открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности различных синтетических БПВП и ГИБП у больных активным

рРА, включенных в регистр Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Целью исследования явилась сравнительная оценка динамики показателей клинической активности, иммунологических параметров, прогрессирования изменений, выявляемых при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также качества жизни (КЖ) у пациентов с рРА, получавших БПВП (СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ), ГИБП (ИНФ или РТМ в качестве препаратов первой или второй линии и ТЦЗ в качестве препарата второй и третьей линии) в комбинации с МТ у больных активным РА.

Пациенты и методы. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 151 больного рРА. Диагноз РА соответствовал критериям EULAR/ACR 2010 г. [11, 12]. Длительность заболевания на момент первичного обследования составляла от 3 нед до 12 мес (в среднем $6,5 \pm 0,3$ мес); средний возраст больных – $58,2 \pm 5,5$ года. Большинство пациентов с рРА (51,2%) были серонегативны по ревматоидному фактору (РФ). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду выявлены у 76% больных. Чаще встречались средняя и высокая степень активности иммуновоспалительного процесса по DAS28-CRP ($4,48 \pm 0,87$); I–II рентгенологическая стадия заболевания по классификации Штейнброекера (23,2 и 60,5% пациентов соответственно) и II функциональный класс РА (59,7%).

На *первом этапе* пациентам назначали БПВП. Больные были рандомизированы на три группы. В 1-й группе (n=55) использовали СУЛЬФ в дозе 2 г/сут; во 2-й (n=55) – МТ *per os* или внутримышечно в дозе 20 мг/нед; в 3-й (n=41) – ЛЕФ 100 мг/сут 3 дня, затем по 20 мг/сут. Наряду с БПВП все пациенты получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Длительность наблюдения составляла 12 мес.

На *втором этапе* у 101 пациента (78% женщин и 22% мужчин), несмотря на проводимую в течение 12 мес терапию СУЛЬФ, МТ или ЛЕФ, сохранялась умеренная ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$) или высокая ($\text{DAS28} > 5,1$) активность заболевания. Эти больные были разделены на три подгруппы. В 1-й подгруппе 25 больных получали стандартную базисную терапию МТ в дозе 25 мг/нед. Во 2-й подгруппе 25 больным проводилась комбинированная терапия МТ по 20 мг/нед + ИНФ в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме: исходно, через 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. В 3-й под-

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

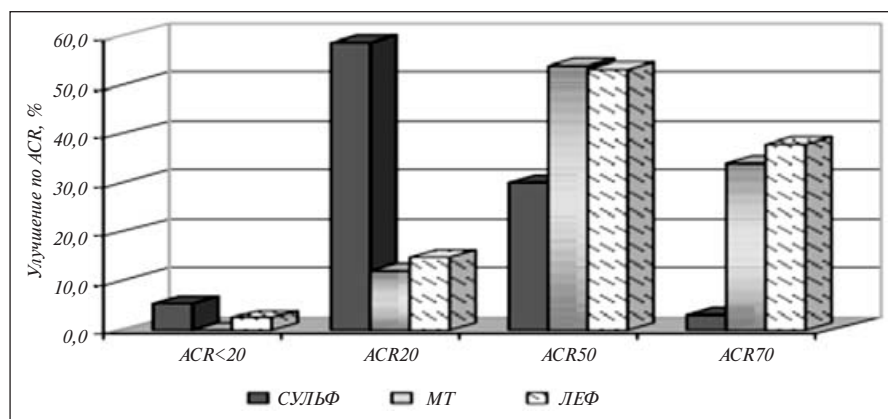


Рис. 1. Частота клинического ответа по критериям АСР через 12 мес лечения

ция глюкокортикоидами внутривенно из расчета 1 мг/кг массы тела, антигистаминными препаратами и парацетамолом. По показаниям назначались преднизолон в дозе 5–10 мг/сут и НПВП (нимесулид, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак). Эффективность этих схем лечения оценивали в ходе 12-месячного наблюдения.

На *третьем этапе* 20 пациентам (16 женщин и 4 мужчины 28–67 лет), у которых, несмотря на терапию МТ + ИНФ или РТМ, сохранялась высокая активность РА (DAS28>5,1), был назначен ТЦЗ внутривенно по 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Длительность наблюдения составляла от 6 мес до 5 лет.

группе, включавшей 51 больного (26/50,9% пациентов ранее не получали ГИБП и 25/49,1% ранее использовали ИНФ), проводилась комбинированная терапия МТ по 15–20 мг/нед + РТМ 2 инфузии по 1000 мг в начале 1-й и 3-й, а затем 52-й и 54-й недель. С целью профилактики аллергических реакций всем пациентам выполнялась премедика-

ция. Для количественной оценки активности заболевания использовали индекс DAS28-СРБ. Функциональный статус оценивали по HAQ. Иммунологическое исследование включало в себя определение содержания РФ методом латекс-агглютинации, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом селективной преципитации комплекса анти-

Таблица 1. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у больных рРА до и через 12 мес терапии СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ (% , M±δ)

Показатель	СУЛЬФ (n=55)		МТ (n=55)		ЛЕФ (n=41)	
	А	Б	А	Б	А	Б
CD3+	70,06 ±1,39	70,72 ±2,89	68,34 ±4,52	64,72 ±4,93	71,40 ±3,39	71,92 ±3,54
CD4+	43,50 ±1,89	45,02 ±2,01	46,72 ±4,50	44,56 ±2,23	45,50 ±1,48	49,14 ±2,68
CD8+	23,62 ±0,85	25,41 ±2,44	23,35 ±1,97	28,90 ±2,54	27,31 ±1,70	22,71 ±1,62
CD4/CD8	1,79 ±0,16	2,25 ±0,17	2,17 ±0,21	2,60 ±0,84	1,85 ±0,16	2,25 ±0,97
CD16+	12,75 ±1,61	17,72 ±1,93	17,78 ±2,75	19,35 ±2,11	12,15 ±1,45	17,35 ±1,85
CD19+	14,42 ±1,75	15,50 ±2,77	16,21 ±1,35	9,21 ±2,03	15,31 ±1,47	10,76 ±2,15
CD25+	25,51 ±2,51	21,13 ±3,83	24,85 ±2,21	16,92 ±4,69	23,75 ±1,51	12,80* ±4,53
CD56+	13,22 ±0,94	14,07 ±1,08	14,46 ±1,23	15,22 ±1,02	14,73 ±1,11	16,87 ±1,46
HLA-DR+	14,21 ±1,59	13,21 ±1,53	16,61 ±1,47	14,32 ±2,03	13,25 ±1,39	15,76 ±3,41

Примечание. Здесь и в табл. 2: А – исходные значения; Б – значения через 12 мес; * – p<0,05.

Таблица 2. Динамика уровней цитокинов у больных рРА на фоне лечения СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ (пг/мл, M±δ)

Показатель	СУЛЬФ (n=55)		МТ (n=55)		ЛЕФ (n=41)		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₅₋₆	P ₂₋₄	P ₂₋₆	P ₄₋₆
	А (1)	Б (2)	А (3)	Б (4)	А (5)	Б (6)						
ИЛ1β	34,3 ±3,9	11,1 ±1,3	32,7 ±4,3	17,4 ±2,5	33,0 ±8,5	18,4 ±4,7	*	*	*	Н/з	Н/з	Н/з
ИЛ2	25,8 ±15,4	21,7 ±9,4	21,0 ±15,0	9,01 ±3,0	26,3 ±6,8	5,07 ±2,8	Н/з	*	*	*	*	Н/з
ИЛ4	38,8 ±17,1	28,9 ±37,8	42,4 ±19,1	15,7 ±6,9	39,8 ±24,8	15,3 ±3,8	Н/з	*	*	*	*	Н/з
ИЛ6	38,2 ±10,1	49,6 ±12,1	44,2 ±10,3	31,1 ±19,8	47,7 ±20,0	18,6 ±12,4	Н/з	Н/з	*	Н/з	*	*
ИЛ10	21,8 ±5,8	24,8 ±3,5	19,4 ±4,2	13,1 ±0,7	21,2 ±2,7	12,4 ±1,7	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з
ФНОα	41,9 ±9,6	28,2 ±13,2	39,4 ±3,8	21,9 ±2,5	46,5 ±15,7	27,0 ±6,8	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з

Примечание. Н/з – различия статистически незначимы.

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

ген-антитело с изучением на спектрофотометре оптической плотности, IgA, IgM, IgG методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения (прибор TURBOX®). Оценку в динамике уровней ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10 и ФНОα проводили с помощью диагностических наборов фирмы Randox на автоматизированном иммунохеололюминисцентном анализаторе Evidence с использованием биочиповой технологии. Изучали фенотипические характеристики лимфоцитов (экспрессия CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56 и HLA-DR) методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Уровни антител к ИНФ в периферической крови больных РА определяли с помощью тест-системы Anti-TNF-alpha antibodies, предназначенной для изучения *in vitro* человеческих антител против химерных антител к ФНОα в сыворотке крови.

Таблица 3. Динамика клинико-иммунологических показателей у больных РА в зависимости от проводимой терапии (M ± δ)

Показатель	Исходно			Через 12 мес		
	MT	MT + ИНФ	MT + РТМ	MT	MT + ИНФ	MT + РТМ
DAS28, баллы	7,0±0,09	6,94±0,1	6,79±0,09	4,65±0,3*	4,1±0,1*	2,94±0,1*
HAQ, баллы	2,4±0,05	2,62±0,05	2,85±0,06	1,9±0,09*	1,7±0,04*	0,7±0,1*
IgA, г/л	3,2±0,1	3,0±0,2	3,8±0,1	2,8±0,1*	2,3±0,1*	2,0±0,1*
IgM, г/л	3,5±0,2	3,4±0,08	3,4±0,2	3,0±0,2*	1,6±0,2*	2,8±0,2*
IgG, г/л	18,8±0,3	18,7±0,3	17,1±0,3	18,0±0,3	12,2±0,5*	12,4±0,2*
РФ, ед/мл	147,0±6,7	285,7±25,8	147,0±2,9	138,4±5,9	123,4±25,9*	47,3±5,1*
ЦИК, ед.	176,4±20,3	176,3±33,3	161,4±17,2	183,5±18	126,8±13,4*	117,9±14,6*

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

Использовали классификацию рентгенологических стадий РА Штейнброекера. Рентгенологическое прогрессирование изменений в суставах при динамическом наблюдении через 12 мес оценивали по методу Шарпа в модификации M.F.M. van der Heijde. Для выявления характерных для РА изменений и их интерпретации выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) обеих кистей или доминирующей клинически кисти у 68 пациентов. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Signa Infinity фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполняли по стандартному протоколу с последующей полуколичественной оценкой структурных изменений пястно-фаланговых и запястно-пястных суставов, согласно шкалам OMERACT RAMRIS EULAR.

Полученные данные обработаны с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 6.0). Критерием статистической значимости считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину p<0,05.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения СУЛЬФ через 12 мес в 1-й группе значения индекса HAQ, СОЭ и СРБ значимо не отличались от исходных. Во 2-й и 3-й группах к 12-му месяцу

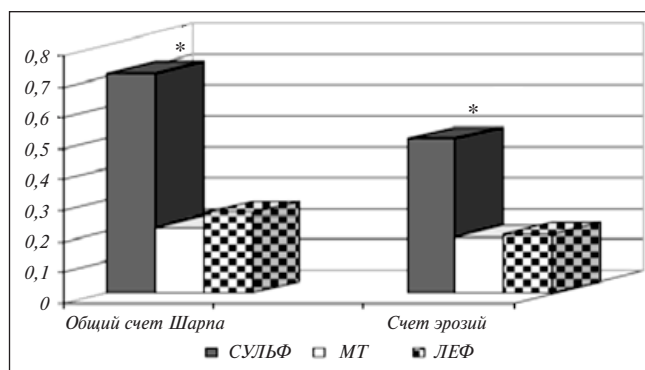


Рис. 2. Динамика медианы счета Шарпа и счета эрозий через 12 мес терапии СУЛЬФ, MT и ЛЕФ. * – p<0,05

наблюдения отмечено существенное снижение индекса HAQ, СОЭ и уровня СРБ без значимых различий по группам (рис. 1). После 12 мес лечения в 1-й группе ремиссии РА достичь не удалось. Во 2-й группе ремиссия (DAS28<2,6) наблюдалась чаще, чем в 3-й (соответственно в 43,2 и 32,4% случаев; p<0 05).

Через 12 мес лечения в связи с нарастанием активности и отрицательной рентгенологической динамикой СУЛЬФ был отменен в 76,3% случаев, MT – в 17,5% и ЛЕФ – в 33,4%. Изучение содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных рРА исходно и через 12 мес показало, что терапия MT и ЛЕФ ведет к снижению экс-

Таблица 4. Динамика эрозивного процесса и показателей активности синовиита по данным МРТ суставов кистей с контрастным усилением, n (%)

Показатель	Через 12 мес		
	MT (n=25)	MT + ИНФ (n=25)	MT + РТМ (n=51)
Число эрозий:			
увеличение	11 (44)	15 (20)*	6 (33)*
уменьшение	0 (0)	2 (8)	0
без динамики	14 (56)	6 (72)	8 (67)
Признаки синовиита:			
усиление	6 (24)	1 (4)*	0 (0)*
уменьшение	5 (20)	16 (64)*	5 (28)
без динамики	14 (56)	8 (32)*	13 (72)

*p<0,05 по сравнению с группой MT.

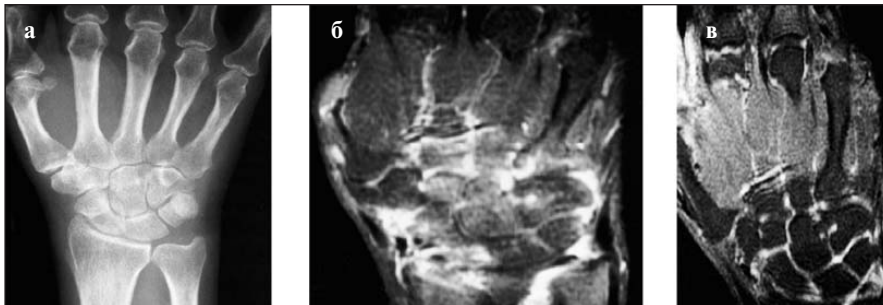


Рис. 3. Пациентка А., 46 лет: а – рентгенограмма кисти. Определяется умеренный периартикулярный остеопороз; б – МРТ T1 с контрастным усилением. Выраженное накопление контрастного вещества, связанное с утолщением синови и участками отека костного мозга; в – МРТ T1 с контрастным усилением после 12 мес терапии МТ + ИНФ. Значительно меньшая выраженность активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия ext. carpi ulnaris

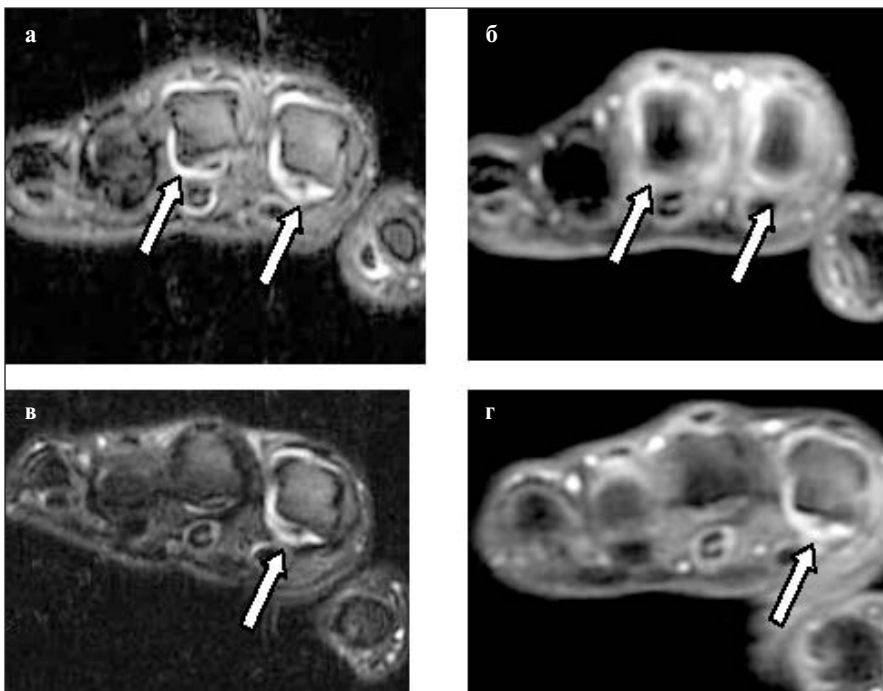


Рис. 4. Пациентка Д., 39 лет. МРТ T2-взвешенные изображения (ВИ) FAT SAT, аксиальная плоскость, МРТ T1-ВИ FAT SAT + C, аксиальная плоскость: а, б – на момент начала терапии МТ + РТМ. Визуализируются патологический выпот в полости II–III пястно-фаланговых суставов, накопление контрастного препарата утолщенной синовией II–III пястно-фаланговых суставов (стрелки); в, г – в динамике, спустя 12 мес. Сохраняются умеренное количество патологического выпота в полости и избирательное накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястно-фалангового сустава (стрелки)

прессии маркеров ранней активации Т-лимфоцитов, которые, как известно, инициируют развитие патогенетических механизмов рРА (табл. 1).

После 12 мес терапии СУЛЬФ в крови у больных рРА отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ1β (p<0,05; табл. 2). У пациентов, получавших МТ и ЛЕФ, к концу исследования определялось статистически значимое снижение уровней ИЛ1β, ИЛ2 и ИЛ4 (p<0,05). Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия МТ и ЛЕФ у больных рРА оказывает большее влияние на уровни провос-

палительных цитокинов и хемокинов по сравнению с использованием СУЛЬФ.

Динамика показателей гуморального звена иммунитета указывала на достоверное снижение уровня IgG после 12 мес терапии СУЛЬФ (p<0,05). Терапия МТ и ЛЕФ в течение этого же срока привела к достоверному уменьшению уровней IgG, РФ и ЦИК. После 12 мес лечения СУЛЬФ наблюдалось значимое увеличение общего счета Шарпа и счета эрозий (p<0,05), в то время как на фоне терапии МТ и ЛЕФ динамика этих показателей была незначимой (рис. 2).

Сравнительная оценка эффективности терапии на втором этапе исследования в группах больных РА, получавших МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ, представлена в табл. 3 и 4.

После 12 мес терапии у пациентов всех групп отмечалось снижение показателей активности иммуновоспалительного процесса. В группе больных, находившихся на стандартной базисной терапии МТ, наблюдалось статистически значимое снижение DAS28, HAQ, концентрации IgA, IgG, хотя уровни РФ, ЦИК и IgM не отличались от исходных. У пациентов, получавших комбинацию ИНФ + МТ, выявлено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, уровней IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК (p<0,05). Применение МТ + РТМ привело к более значимому снижению DAS28, HAQ и уровня РФ, чем в группах, получавших МТ и МТ + ИНФ. Ремиссия у пациентов, леченных МТ, МТ + ИНФ и МТ + РТМ, наблюдалась в 4, 16 и 24% случаев соответственно. У 4 пациентов, получавших МТ + ИНФ, отсутствовал ответ на терапию к 6-му месяцу наблюдения. У этих 4 пациентов выявлены высокие титры антител к химерным антигенам к ФНОα в сыворотке крови.

Обращало на себя внимание снижение или отсутствие признаков воспалительной активности синови во всех группах (табл. 4). Более чем у 44% больных РА, получавших МТ, выявлено прогрессирование деструктивных изменений, что проявилось в увеличении количества эрозий. У 72% пациентов, получавших комбинированную терапию МТ + ИНФ, отмечалось отсутствие динамики эрозивного процесса, а у 2 (8%) пациентов этой группы – обратное развитие эрозий (рис. 3, а–в).

Через 12 мес терапии не отмечено увеличения количества эрозий у 67% пациентов, получавших в качестве перво-

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 5. Динамика КЖ по SF-36 у больных РА, получавших МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ (M±δ)

Шкалы SF-36	МТ (n=25)		МТ + ИНФ (n=25)		МТ + РТМ (n=51)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
PF	32,22±8,12	33,19±7,97	30,14±6,81	36,24±1,61*	34,24±1,92	39,21±2,09*
RP	39,62±5,53	41,34± 8,9	35,12±5,14	44,13±6,44	38,92±2,54	43,17±4,14
BP	39,23±7,12	43,67±9,45	40,65±6,12	47,55±5,92	37,85±8,37	44,51±3,13
GH	38,84±6,23	42,45±5,91	39,43±7,34	43,40±7,74	36,87±5,24	40,26±5,43
VT	42,33±6,98	41,56±2,65	37,35±7,64	44,37±7,84*	40,14 ±9,59	45,17±3,27 *
SF	42,83±8,87	47,92±7,65	36,76±8,12	46,45±9,23	39,16±1,18	40,45±1,13
RE	41,78±9,13	41,83±1,34	40,17±7,32	43,61±1,62*	40,97±9,02	44,23 ±0,02*
MH	41,68±8,12	42,65±3,78	40,71±7,89	41,91±8,98	41,17±8,68	43,18±6,45

Примечание. PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – соматическая боль; GH – общее состояние здоровья; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психическое здоровье. * – p<0,05 – достоверные различия с соответствующими значениями в подгруппе МТ.

го ГИБП РТМ в комбинации с МТ. Положительная клиническая динамика на фоне такой терапии у 28% больных этой группы ассоциировалась с уменьшением признаков синовита (рис. 4).

В табл. 5 представлены результаты оценки КЖ у больных РА по шкалам SF-36 исходно и после 12 мес лечения МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ.

После 12 мес лечения в подгруппах больных, получавших МТ + ИНФ или МТ+РТМ, наблюдались достоверно более высокие показатели физического функционирования, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования (p<0,05), чем в подгруппе МТ. Значимых различий показателей КЖ у больных, использовавших разные ГИБП, не выявлено. Повышение значений шкал физического и психологического здоровья SF-36 в группе больных, леченных РТМ, после неэффективности или непереносимости ИНФ, было несколько менее выраженным, чем у пациентов, которым РТМ был назначен в качестве первого ГИБП (14,8 и 18,2 балла, 17,23 и 20,9 балла соответственно). В группе монотерапии МТ отмечена менее выраженная положительная динамика (8,98 и 6,83 балла соответственно).

Инфекции мочевыводящих путей чаще развивались у пациентов, леченных МТ + РТМ (23%), и реже при назначении МТ и МТ + ИНФ (соответственно 12 и 16%). Частота герпес-вирусной инфекции была невысокой в группах МТ, МТ + ИНФ и МТ + РТМ (4,13 и 10% больных соответственно). Данные неблагоприятные реакции (НР) носили умеренно выраженный характер и требовали временной отмены препарата. У 1 пациента возник синдром лекарственной системной красной волчанки (с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевший обратное развитие после отмены ИНФ. НР, угрожавших жизни пациентов, ни в одной группе не отмечено.

На третьем этапе наблюдения выявлено достоверное снижение DAS28-СРБ уже к 24-й неделе лечения ТЦЗ (табл. 6). Эта динамика была значима (p<0,01) по сравнению с исходными параметрами.

Таблица 6. Динамика HAQ, СРБ и DAS28-СРБ на фоне лечения ТЦЗ в течение 24 нед (M±δ)

Показатель	Исходно	Через 24 нед
HAQ, баллы	1,54±0,47	1,05±0,3*
СРБ, мг/л	29,51±13,2	19,5±13,4*
DAS28-СРБ, баллы	5,24±1,0	3,7±1,1*

* – p<0,01.

Применение различных ГИБП у пациентов с РА в реальной практике демонстрирует следующий клинический случай.

Пациентка Р., 50 лет, больна 27 лет. В качестве БПВП получала МТ 15 мг/нед, неоднократно – внутримышечные инъекции дипроспана по поводу синовита. Через 2 года МТ был отменен из-за развития диспепсических явлений и назначен СУЛЬФ 3 г/сут, который также был отменен через год в связи с отсутствием эффекта. Периодически проводилась пульс-терапия (солумедрол 500 мг №3) с непродолжительным эффектом, назначен ЛЕФ 20 мг/сут. Учитывая низкую эффективность предшествующей терапии, последовательно выполнено 12 введений АДА по 40 мг, 13 инфузий ИНФ (ремикейд 3 мг/кг) со слабым положительным эффектом (суставной синдром сохранялся), в связи с чем сроки между инфузиями были сокращены до 4 нед. В дальнейшем проведено 4 инфузии РТМ по 500 мг, получен незначительный положительный эффект (уменьшение суставного синдрома и утренней скованности). С апреля 2014 г.

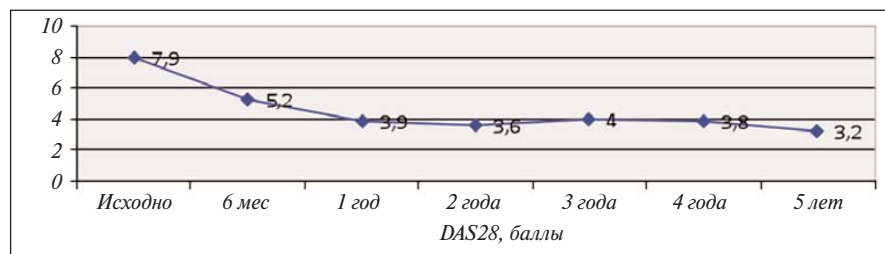


Рис. 5. Динамика DAS28-СРБ на фоне терапии ТЦЗ у пациентки Р., 50 лет

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

(на протяжении 5 лет) пациентка получает монотерапию ТЦЗ (ЛЕФ отменен из-за развития лекарственного стоматита). На фоне лечения ТЦЗ (1 раз в 4 нед) отмечается положительная динамика в виде уменьшения выраженности суставного синдрома и утренней скованности. После 6 мес терапии интервалы между введениями препарата увеличены до 6 нед. Лечение продолжается до настоящего времени.

Динамика DAS28-СРБ на фоне терапии ТЦЗ у нашей пациентки представлена на рис. 5.

Выводы. Таким образом, выбор оптимальной тактики лечения у пациентов с РА даже при наличии международных рекомендаций является сложной задачей. Результаты нашего сравнительного исследования подтвердили преимущество ранней цитостатической терапии перед применением ступенчатой схемы лечения с использованием на начальных этапах СУЛЬФ в качестве первого базисного препарата для лечения пациентов с рРА. Наблюдение за больными с активным течением рРА на протяжении 12 мес показало, что комбинированная терапия МТ + ИНФ или МТ + РТМ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ, если ремиссия или низкая активность при использовании его в дозе ≥ 20 мг/нед не достигнута после 6 мес лечения, и ведет к значимому снижению активности заболевания,

улучшению КЖ и замедлению темпов суставной деструкции. В группе МТ + ИНФ ремиссия РА наблюдалась в 16% случаев, а в группе МТ + РТМ — в 24%. На фоне монотерапии МТ ремиссия достигнута только у 4% больных. Обращает на себя внимание то, что между группами больных, получавших ИНФ и РТМ, не выявлено статистически значимых различий в динамике лабораторных маркеров активности болезни (СРБ, СОЭ) и показателей рентгенологического прогрессирования, что подтверждает возможность «переключения» с первого ГИБП на другой препарат этого класса при нарастании активности РА. К сожалению, у части больных, леченных МТ + ИНФ, к 9-му месяцу терапии наблюдался феномен ускользания лечебного эффекта. Возможный механизм резистентности к лечению, по-видимому, был связан с формированием антител к ИНФ [7], что является показанием к его отмене и назначению других ГИБП. Применение ТЦЗ способствовало достоверному снижению активности РА по DAS28-СРБ уже к 24-й неделе лечения и длительному (до 5 лет) сохранению положительной динамики, независимо от использования в анамнезе других ГИБП и применения БПВП. Следовательно, ТЦЗ может быть препаратом второй и третьей линии при ускользании эффекта других ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8–12. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis — a look into the 21st century. *Klinicheskaya meditsina*. 2005;(6):8–12. (In Russ.).]
3. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-23. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-23. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
5. Мазуров ВИ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Фолиант; 2005. С. 87–140. [Mazurov VI, Lila AM. Rheumatoid arthritis. In: Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheumatology. A guide for doctors]. Saint-Petersburg: Foliant; 2005. P. 87–140.]
6. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006;(3):129-32. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Comparative evaluation of the therapeutic effect of sulfasalazine, methotrexate and Leflunomide in early rheumatoid arthritis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova*. 2006;(3):129-32. (In Russ.).]
7. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимова ТН, Трофимов ЕА. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. Санкт-Петербург: Медфорум; 2018. 138 с. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimova TN, Trofimov EA. *Rannii revmatoidnyi artritis: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya* [Early rheumatoid arthritis: modern diagnostic and treatment options]. Saint-Petersburg: Medforum; 2018. 138 p.]
8. Авлохова СР, Мазуров ВИ. Зависимость показателей качества жизни больных ревматоидным артритом от длительности заболевания. Материалы XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии. Санкт-Петербург: Человек и здоровье; 2013. С. 3. [Avlokhova SR, Mazurov VI. The dependence of the quality of life of patients with rheumatoid arthritis on the duration of the disease. Proceedings of the XIII North-West scientific-practical conference on rheumatology. Saint-Petersburg: Chelovek i zdorov'e; 2013. P. 3.]
9. Жугрова ЕС, Мазуров ВИ, Рассохин ВВ, Завьялкина ЕВ. Применение инфликсимаба (ремикеид) у больных ревматоидным артритом. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007;11(3):50-5. [Zhugrova ES, Mazurov VI, Rassokhin VV, Zav'yalkina EV. Use of infliximab (Remicade) in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2007;11(3):50-5. (In Russ.).]
10. Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Oct;5(10):531-41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.182.

11. Arnett FC, Edworthy S, Bloch DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.

12. Октябрьская ИВ, Беляева ИБ. Влия-

ние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и психологический статус больных ранним ревматоидным артритом. *Фарматека.* 2011;(9):75-7.

[Oktyabr'skaya IV, Belyaeva IB. Influence of

basic and biological therapy on clinical activity, quality of life and psychological status of patients with early rheumatoid arthritis. *Farmateka.* 2011;(9):75-7. (In Russ.)].

Поступила 30.04.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.