

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Ревматоидный артрит (РА) остается одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем в связи с высокой распространенностью этого заболевания в разных популяциях, поражением лиц трудоспособного возраста, тяжестью суставного процесса, приводящего к стойкой потере трудоспособности. Раскрытие ключевых механизмов иммунопатогенеза РА дает основание для новых подходов к фармакотерапии этого заболевания. В настоящее время доказана роль внутриклеточных сигнальных систем, в частности, системы JAK-STAT, в активации иммунокомпетентных клеток в ответ на различные внеклеточные агенты. В связи с этим перспективным направлением коррекции иммунопатологических нарушений и неконтролируемой клеточной пролиферации стало применение ингибиторов тирозинкиназы [1–4].

К таким препаратам относится тофацитиниб (торговое наименование – яквинус), представляющий собой обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK. В марте 2013 г. тофацитиниб (яквинус) стал первым ингибитором JAK, получившим разрешение Минздрава России для применения у пациентов с РА умеренной и тяжелой степенью активности после неэффективности или при непереносимости стандартных базисных средств, включая метотрексат. В инструкции к препарату указано, что он может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии [1, 2].

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности ТОФА (яквинус) в открытом несравнительном исследовании у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR под воздействием синтетических болезнь-модифицирующих препаратов либо биологических агентов.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 15 пациентов с достоверным

диагнозом РА (критерии ACR 1987, EULAR 2010). Среди включенных в исследование пациентов было 12 женщин и трое мужчин в возрасте от 31 до 64 лет (средний возраст 51,67 года). У всех пациентов имела место развернутая (у 3 пациентов) либо поздняя (у 12 пациентов) клиническая стадия эрозивного артрита с преимущественным поражением мелких суставов кистей, рентгенологическая стадия не ниже 3-й. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 11 пациентов, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА на момент включения в исследование имел место у 4 пациентов.

Все включенные в исследование пациенты были серопозитивны по АЦЦП – антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Степень активности заболевания по индексу DAS28 варьировала от 4,71 до 6,65 баллов [среднее значение (5,74 ± 2,1) балла], причем у 13 пациентов она соответствовала уровню высокой активности (индекс DAS28 > 5,1) и лишь у 2 человек индекс DAS28 был менее 5,1 балла.

Все пациенты до включения в настоящее исследование получали стандартную противоревматическую терапию, которая не была достаточно эффективной. Основная часть больных (13 человек) получала метотрексат в дозе от 10 до 15 мг в неделю, при этом у троих пациентов были курсы комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином либо метотрексатом и лефлуномидом. Двое пациентов на момент включения в исследование получали базисную терапию лефлуномидом в дозе 20 мг/сут. Одна пациентка наряду со стандартной терапией получала ранее курсовое лечение ритуксимабом (2 г на курс). Следует отметить, что 6 пациентов наряду с эпизодическим применением НПВП получали плановую терапию метилпреднизолоном в суточной дозе 4–8 мг в связи с высокой активностью заболевания и недостаточным эффектом базисных средств.

В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (суточная доза 10 мг). Сопутствующая базисная терапия была следующей: 7 пациентов получали ТОФА без других болезнью-модифицирующих средств (монотерапия ТОФА), 7 пациентов получали комбинацию ТОФА и метотрексата в дозе 12,5–15 мг/нед., 1 пациентка получала комбинацию ТОФА и лефлуномида 20 мг/сут. Что касается противовоспалительных средств, то у 5 пациентов имел место прием НПВП «по требованию», а 5 пациентов продолжили прием метилпреднизолона – от 4 мг до 8 мг/сут. Период терапии ТОФА составил 6 месяцев, в течение которого проводился ежемесячный мониторинг эффективности и безопасности использованной схемы лечения. Перед назначением испытуемого препарата всем пациентам было проведено стандартное обследование для исключения туберкулеза и латентной вирусной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, Диаскин-тест, маркеры вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции).

Эффективность терапии ТОФА оценивали на основании динамики клинических и лабораторных показателей, отражающих активность РА: индекс DAS28, включающий число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗ) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в мм, СОЭ по Вестергрэну. Кроме того, для более точного анализа динамики суставного синдрома и признаков активности мы использовали индексы CDAI, SDAI, RAPID. Наряду с этим мы учитывали динамику общепринятых иммунологических показателей – С-реактивного протеина (СРП) и ревматоидного фактора (РФ), которые являются основными маркерами клинико-иммунологической активности ревматоидного процесса. Оценку безопасности терапии с включением ТОФА проводили путем регистрации возможных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, а также на основании динамики стандартных лабораторных тестов (развернутого общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови – уровень билирубина,

трансаминаз, креатинина, мочевины, холестерина).

Мониторинг клинических и лабораторных показателей проводился в течение 6 месяцев с анализом исходных параметров и их динамики через 3 месяца и 6 месяцев. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием параметрических методов для показателей, соответствующих нормальному распределению. В отсутствие нормального распределения мы применяли методы непараметрического анализа. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента либо критерия Манна-Уитни. Наряду с анализом динамики средних величин мы учитывали процент пациентов, у которых наблюдалось снижение исследованных показателей клинической и иммунологической активности РА, то есть проводили анализ 20/50/70-процентного улучшения в соответствии с критериями ACR 20/50/70.

Результаты и их обсуждение. Как уже отмечалось ранее, исходные показатели, прежде всего индекс DAS28, у подавляющего большинства пациентов (86,67 %) соответствовал уровню высокой активности заболевания и лишь у двух человек (13,33 %) он оказался ниже значения 5,1 балла. При этом следует подчеркнуть, что под влиянием лечения ТОФА уже через 1 месяц по целому ряду клинических и лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика: имело место уменьшение индексов DAS 28, CDAI, SDAI, RAPID, сочетающееся у ряда пациентов со снижением СОЭ, СРБ и РФ.

Через 3 месяца лечения ТОФА наблюдалось дальнейшее уменьшение клинических признаков активности РА, при этом произошло существенное снижение индекса DAS 28 по сравнению с исходным значением у всех 15 пациентов: динамика данного показателя колебалась от 1,09 балла до 2,50 балла (в среднем 1,61 балла). При этом количество пациентов, у которых имела место высокая активность РА, через 3 месяца лечения уменьшилось с 13 человек до двух и составило всего 13,3 %. Положительная динамика всех использованных индексов была достоверной уже на этапе 3-месячного курса терапии, причем снижение упрощенных индексов

активности (SDAI и CDAI) произошло более чем на 50 %.

Через 6 месяцев лечения все суммарные показатели активности РА оставались на достигнутом уровне 3 месяцев и также были достоверно ниже соответствующих индексов на момент включения в исследование. Более того, через 6 месяцев лечения только у одной пациентки оставалась высокая активность РА по индексу DAS28, хотя по сравнению с исходным значением этот показатель снизился на 1 балл. Что касается упрощенных индексов активности, то их динамика была более значительной, чем DAS28, в том числе у данной пациентки. Следует подчеркнуть, что анализируемый случай характеризуется резистентным течением заболевания и неудовлетворительным ответом не только на синтетические базисные препараты, но и на ГИБП (ритуксимаб в адекватной дозе). Что касается лабораторных показателей, то их динамика оказалась менее выраженной. Тем не менее при анализе изменений со стороны СРБ и РФ методами непараметрической статистики мы обнаружили достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Важным компонентом оценки эффективности лечения является учет количества пациентов с 20/50/70-процентным улучшением клинических и лабораторных показателей. Уже на этапе 3-месячного курса лечения 20%-е улучшение по показателям ЧБС, ЧПС и ООЗБ имело место у 14 пациентов из 15, что составило 93,33 % от общего количества больных.

При этом у подавляющего большинства пациентов число болезненных и припухших суставов уменьшилось наполовину (у 12 и 13 человек соответственно) и даже на 70 % (у 8 и 9 пациентов соответственно).

Что касается одной пациентки, у которой не произошло существенного уменьшения выраженности суставного синдрома, то необходимо учесть особенности течения заболевания в данном клиническом случае, а именно длительный анамнез, позднюю клиническую стадию РА, многолетний прием кортикостероидов, резистентность к стандартной терапии, в том числе к ГИБП.

При анализе влияния терапии ТОФА на маркеры воспаления, установлено, что

из лабораторных показателей наиболее информативным оказался уровень СРБ, 20%-е снижение которого отмечено у 12 человек, 50%-е снижение – у 10, а 70%-е снижение почти у половины пациентов (у 7 человек из 15). Менее выраженным оказалось снижение СОЭ, однако у 8 пациентов имело место как минимум 20%-е уменьшение этого показателя. Особый интерес представляла динамика РФ, так как этот показатель является объективным критерием тяжести иммунологического процесса, а также важным прогностическим маркером неблагоприятного течения РА.

Из полученных нами результатов следует, что у 7 из 11 серопозитивных больных произошло значимое снижение РФ, причем, более чем у трети серопозитивных больных наблюдалось 50%-е снижение уровня РФ, а у двух пациентов была достигнута сероконверсия.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что под влиянием курсовой терапии ТОФА уже через месяц от начала лечения подавляющее большинство пациентов отметило улучшение, заключающееся в уменьшении выраженности суставной боли, скованности, уменьшении экссудации в пораженных суставах. При этом у части пациентов наряду с улучшением общего состояния здоровья наблюдалась тенденция к снижению маркеров воспаления. Через 3 месяца терапии с включением ТОФА получена достоверная положительная динамика по всем показателям, отражающим активность ревматоидного воспаления. Наряду со статистически значимым снижением суммарных индексов тяжести и активности РА (DAS28, CDAI, SDAI, RAPID) произошло достоверное снижение ведущих признаков суставного синдрома, таких как число болезненных и припухших суставов, а также наблюдалось улучшение общего состояния здоровья. При этом необходимо подчеркнуть, что 70%-е улучшение по такому объективному показателю, как число припухших суставов, имело место у 9 пациентов из 15, тогда как общая оценка состояния здоровья пациента, зависящая не только от тяжести суставного синдрома, улучшилась не столь значительно. Важным клиническим результатом является снижение маркеров системного воспаления, в том числе уровня РФ у всех серопозитивных пациентов и даже

достижение сероконверсии по этому показателю у двух больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Особый интерес представлял анализ нежелательных явлений в наблюдаемой нами группе пациентов, в связи с возможным влиянием ТОФА на систему кровотока, функцию печени, липидный профиль крови.

Что касается серьезных нежелательных явлений, то они не были зарегистрированы ни у одного из 15 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений за исключением одной пациентки, у которой наблюдалось преходящее повышение уровня аминотрансфераз

не более чем на 20 % от исходного нормального уровня.

Наряду с этим в отдельных случаях пациенты указывали на небольшую тошноту сразу после приема препарата, которая проходила самостоятельно и не требовала назначения дополнительного лечения или отмены ТОФА.

В заключение следует отметить, что на основании проведенных нами клинических наблюдений по применению нового болезнью-модифицирующего средства тофацитиниба (препарат «Яквинус») при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназ тофацитиниб // Современная ревматология. – 2014. – № 1.
2. Насонов Е. Л., Денисов Л. Н., Станислав М. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 51 (2). – С. 66–75.
3. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J. Nam, S. Ramiro, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 510–515.
4. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study / I. B. McInnes, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 124–131.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКИХ ВАСКУЛОПАТИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Л. Н. Шилова

**Кафедра госпитальной терапии, ВПТ,
клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз.

Распространенность в среднем составляет 240–290 на 1 млн населения. ССД поражает в основном женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1) [2, 3]. Заболевают в основном лица 30–50 лет.

Согласно данным литературы, риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции [3].

Поэтому является актуальным определение факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания.

Как известно, этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез ССД, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию [2].