

**ПРИМЕНЕНИЕ РЕМИКЕЙДА В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

Давыдова А.Ф., Елисеева Л.Н., Семизарова И.В.,  
Рассовская Т.А., Кисьян Ж.А., Каде Е.А.  
*Краевая клиническая больница №1,  
Краснодар*

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции достигает 1%. Его главные признаки – деструкция хряща с почти постоянными болями в суставах и прогрессирующим нарушением их функций, приводящие, как правило, к снижению качества жизни и ранней инвалидности. Суть патологического процесса при РА составляет генерализованное иммунологически обусловленное воспаление, приводящее к развитию широкого спектра системных органных проявлений и катаболических нарушений, в наибольшей степени затрагивающих синовиальную оболочку суставов. Именно прогрессирующее неконтролируемое синовиальное воспаление, в развитии которого принимают участие фибробласты, макрофаги, дендритные и эндотелиальные клетки, Т- и В-лимфоциты отличает РА от других болезней воспалительного характера. [Harris ED, Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990; 322:1277-89. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клин. Фармакол. Терапия 2001;1:64-70]

В последние годы в иммунопатогенезе РА особое значение придано провоспалительному цитокину – фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). ФНО- $\alpha$  оказывая многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты, принимает участие в развитии клинических признаков воспаления, участвует в активации миграции лейкоцитов в направлении полости сустава, стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов и хемокинов, вызывающих повреждение кости и хряща, стимулирует неоангиогенез. [Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. N. Engl. J. Med., 1996; 334:1717-1725.] По данным исследований в синовиальной ткани, жидкости и в сыворотке больных РА отмечено увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и растворимых ФНО- $\alpha$ -рецепторов, которое коррелировало с клиническими признаками активности ревматоидного процесса. Блокирование синтеза ФНО- $\alpha$  с помощью моноклональных антител приводит к подавлению синтеза ИЛ-1 и других провоспалительных медиаторов в культуре синовиоцитов больных РА. [Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клин. Фармакол. Терапия 2001;1:64-70. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли //РМЖ. - 2001. - Т. 9. - С. 7-9.]

Все эти данные позволили предположить, что ФНО- $\alpha$  является ключевым медиатором иммунного воспалительного процесса при РА и, следовательно, наиболее важной мишенью для противовоспалительной

терапии. [Camussi G., Lupia E. The future role of anti-tumor necrosis factor (TNF) products in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs 1998;55:613-620], [Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu. Rev. Immunol. 1996;14:397-440]

В настоящее время основное внимание уделяется изучению клинической эффективности новых биологических препаратов, специфически ингибирующих синтез ФНО- $\alpha$ . Наиболее важный механизм действия моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  - ингибция синтеза не только самого ФНО- $\alpha$ , но и других «провоспалительных» медиаторов, продукция которых индуцируется ФНО- $\alpha$ . [Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли //РМЖ. - 2001. - Т. 9. - С. 7-9.]

На базе ревматологического отделения ККБ №1 г. Краснодара был использован ремикейд для лечения больных страдающих РА, псориатическим артритом (ПА). Нами было пролечено 6 больных, из которых у 2 был диагностирован псориатический артрит и у 4 больных РА со 2-3 степенью активности III Rg стадией, ФНС II-III. Активность РА сохранялась, несмотря на предшествующую базисную терапию метатрексатом в дозе 5-10 мг/неделю. Контрольную группу составили 10 больных РА со 2-3 степенью активности, получавшие базисную терапию метатрексатом в дозе 5-10 мг/неделю.

Ремикейд вводили в/в в дозе 200 мг на 250 мл физиологического раствора. При псориатическом артрите суммарная доза препарата составила 400 мг (2 инъекции), при РА – 400–1000 мг (2-5 инъекций). Переносимость препарата была хорошей, осложнения не наблюдались ни у одного из пациентов.

Анализ полученных данных показал, что у больных РА, получавших ремикейд, уже после первой инфузии препарата отмечалась быстрая (в среднем через 2 недели) и положительная динамика клинических и лабораторных проявлений заболевания. Наблюдалось снижение СОЭ на 31,7%, СРБ – на 23,8% и серомукоида – на 45,3%, снижение ВАШ на 32,5% по сравнению с исходным. Значительное уменьшение количества болезненных и воспаленных суставов, длительности утренней скованности было отмечено уже через 2 недели после начала лечения (т.е. после первого применения препарата): улучшение показателей на 30,7%, 25,8% и 41,2% соответственно по сравнению с исходными данными. Сила сжатия кисти увеличилась на 25%.

У больных ПА, получавших ремикейд, отмечалось снижение СОЭ, СРБ и серомукоида на 60%, 13,5% и 34,1% соответственно. Отмечались также: уменьшение количества воспаленных суставов на 34,8%, болезненных суставов – на 42,4% и длительности утренней скованности – на 60%. Сила сжатия кисти увеличилась на 25%.

На фоне продолжающегося лечения (введение ремикейда в дозе 200 мг по схеме) достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения (6 месяцев), и отмечалось дальнейшее улучшение показателей. Так, при РА СОЭ, СРБ и серомукоид снизились еще на 32%, 22% и 21,8% соответственно. ВАШ уменьшился еще на 10,7%. Количество болез-

ненных суставов и длительность утренней скованности уменьшились еще на 11%, а количество воспаленных суставов сократилось еще на 17,4%. У больных ПА также наблюдалась дальнейшая положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Отмечалось дополнительное снижение СОЭ, СРБ и серомукоида еще на 31,3%, 14,3% и 11% соответственно, также отметили незначительное снижение ВАШ. Кроме того, наблюдалось дополнительное снижение количества болезненных суставов на 10,5%, длительности утренней скованности – на 16,7% и количества воспаленных суставов – на 13,3%.

По результатам полугодового наблюдения за пациентами с РА и ПА, получавшими ремикейд, были получены следующие данные.

Анализ результатов наблюдения за контрольной группой (больные с РА, получавшие метатрексат) показал, что СОЭ, СРБ, серомукоид и ВАШ снизились на 17,2%, 13,7%, 51,3% и 28,7% соответственно. Количество воспаленных и болезненных суставов уменьшилось на 21,4%, а длительность утренней скованности сократилась на 25%.

При сравнении результатов полугодового наблюдения обращали на себя внимание более низкие показатели клинической и лабораторной активности РА. Так, снижение СОЭ и СРБ оказалось в 3 раза, ВАШ – в 1,5 раза более выражено в группе пациентов, получавших ремикейд. Количество воспаленных и болезненных суставов и длительность утренней скованности уменьшились ~ в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, внедрение в клиническую практику инфликсимаба (ремикейда) стало одним из наиболее крупных достижений в лечении ревматических болезней последнего десятилетия. На фоне лечения ремикейдом удается добиться выраженного клинического улучшения даже у пациентов, резистентных к другим базисным противоревматическим препаратам.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Каде Е.А., Елисеева Л.Н.  
Кубанский государственный  
медицинский университет,  
Краснодар

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в патогенезе системных проявлений которого ведущую роль играют распространенные васкулиты и обусловленные ими микроциркуляторные нарушения, а также повреждение тканей сенсibilизированными лимфоцитами и иммунными комплексами. Немаловажную роль в генезе микроциркуляторных нарушений имеет болевая реакция, изменяющая нейрогуморальную регуляцию сосудистого тонуса и нарушающая интенсивность периферического кровотока. Вместе с тем, в литературе недостаточно данных о состоянии микроциркуляторного русла у больных, страдающих РА, а имеющиеся сведения носят противоречивый характер. В связи с этим целью нашего исследования стало изу-

чение состояния микроциркуляторного русла у больных РА с использованием лазерной доплерофлоуметрии.

Нами обследованы 28 больных, в возрасте 20-55 лет (средний возраст 42,5 лет), страдающих РА в течение 5-15 лет, преимущественно с 2-3 степенью активности, в основном женщин (22), с выраженным болевым синдромом (ВАШ 7-10). Диагноз РА верифицировался с учетом диагностических критериев АРА 1987 г. и классификации РА, утвержденной АРР 2004 г. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Наряду с общеклиническими физикальными исследованиями определяли уровень С-РБ, сиаловых кислот, фибриногена, белковые фракции. Выраженность болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы.

Исследование системы микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК – 01 (НПП «ЛАЗМА», Россия), у больных в состоянии полного физического и психического покоя, после предварительной адаптации к температуре в помещении 20-22<sup>0</sup>С в положении пациентов лежа на спине. Датчик устанавливали в область наружной поверхности правого предплечья в точке, расположенной на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Запись кровотока производилась у пациентов в состоянии покоя в течение 8 минут, а затем проводили функциональные тесты, вызывающие повышение нагрузки на МЦ русло: проба с задержкой дыхания, постуральная и окклюзионная пробы. Каждую последующую пробу выполняли после полного восстановления исходного кровотока, который записывали в течение 30-60 секунд. Пробы проводили по оригинальной методике, описанной Маколкиным В.И. и соавторами (1999).

При анализе оценивали следующие параметры: значения показателя микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО), коэффициент вариации (K<sub>v</sub>), вазомоторную активность (ВА), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), активность эндотелия по медленным вазомоторным колебаниям (ALF, AαM), пульсовые колебания (A CF), снижение ПМ в дыхательной (ДП%) и постуральной (ПП%) пробах, в окклюзионной пробе рассчитывался резерв капиллярного кровотока (ОП РКК), время полувосстановления кровотока (T ½ ОП). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрической статистики пакета программы *Statistika* 6,0.

Традиционно при исследовании системы микроциркуляции методом лазерной доплерофлоуметрии выделяют 5 гемодинамических типов (нормоциркуляторный, спастический, стазический, застойный, гиперемический) на основании соотношения значений показателя микроциркуляции (ПМ) и резерва капиллярного кровотока. Также различают 4 типа реакции микроциркуляторного русла при проведении окклюзионной пробы (нормореактивный, гиперреактивный, ареактивный, парадоксальный) на основании оценки резерва капиллярного кровотока, времени полувосстановления кровотока, которые характеризуют адек-