

Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты

Д.Е. Каратеев
НИИР РАМН, Москва

Достижение стойкой клинической ремиссии при ревматоидном артрите (РА) за последние 10 лет стало реально достижимой задачей для практических ревматологов, в первую очередь в связи с внедрением современных методов терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [1]. В случае своевременно установленного диагноза и рано начатой агрессивной терапии ремиссия или, как минимум, очень низкая активность болезни должна являться целью лечения [2].

При РА ремиссия (от лат. remissia — уменьшение, ослабление) классически определяется как «отсутствие клинических симптомов и лабораторных нарушений, свидетельствующих о воспалении» [3]. В представлении о ремиссии при РА много неясного, имеется значительное количество положений, не являющихся общепринятыми. Основной причиной такого положения является отсутствие достаточно определенных объективных признаков ремиссии, которые имеются при некоторых других заболеваниях. Например, в онкологии и гематологии принято верифицировать достижение ремиссии по сочетанию клинических и морфологических критериев: так, для того, чтобы подтвердить наличие ремиссии у больного лимфомой, требуется сочетание 3 клинических критериев с нормализацией картины костного мозга [4].

Критериальный подход к определению ремиссии имеет принципиально важное значение, поскольку он является практически единственно возможным способом объективно оценивать это состояние. Объективность оценки в данном случае играет важнейшую роль, поскольку определение наступления ремиссии «на глаз» приводит к очень большому проценту «ложно-положительных» результатов [1]. Особенное значение объективный подход приобретает при оценке различных видов ремиссии. По

нашим данным [1,13], в практике наблюдаются следующие варианты клинических ремиссий:

- 1) «спонтанная» — отсутствию регулярной терапии на момент ее развития;
- 2) «индуцированная», если ремиссия наступила на фоне активного лечения и продолжалась после его отмены;
- 3) «ремиссия на фоне терапии», если поддержание ремиссии было возможно только при продолжающемся лечении, и после его отмены ремиссия прерывалась обострением.

Известно, что при РА до настоящего времени не разработаны конкретные морфологические критерии ремиссии, которые могли бы повысить объективность оценки этого состояния. Поэтому критерии ремиссии при РА [5, 6, 7], рекомендованные Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской Лигой против ревматизма (EULAR), наиболее широко применяющиеся в настоящее время (табл. 1) и являются чисто клиническими. Использование данных критериев объясняется в первую очередь их простотой и отсутствием необходимости в углубленном исследовании пациента.

Таблица 1.
**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ В
НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КРИТЕРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ
РЕМИССИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Критерии, рекомендованные ACR:

1. Отсутствие припухлости мягких тканей в области суставов и сухожилий
 2. Отсутствие болезненности суставов при пальпации и движениях
 3. Утренняя скованность ≤ 15 минут
 4. Нет болей в суставах ≤ 1 см ВАШ
 5. Нет утомляемости (недомогания, слабости) ≤ 1 см ВАШ
 6. СОЭ < 30 мм/ч у женщин и < 20 мм/ч у мужчин
- Требуется наличие 5 из 6 критериев (2 первых и 3 из 4 последующих)

Критерии, рекомендованные EULAR:

- Индекс DAS $< 1,6$ балла
- Индекс DAS28 $< 2,6$ балла

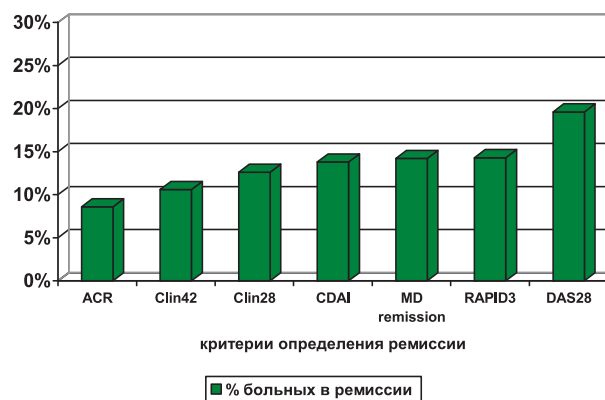
Они основаны на данных клинического осмотра и опроса больного, а из лабораторных параметров требуется только СОЭ (или С-реактивный белок).

При этом, несмотря на считающуюся доказанной сопоставимость критериев ремиссии ACR и EULAR [7, 8] у конкретных пациентов, оценка состояния с их помощью может существенно различаться. Например, при наличии у больного 2 припухших, 2 болезненных суставов, общей оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 20 мм и СОЭ 5 мм/ч индекс DAS28 составит 2,59 балла, что формально соответствует состоянию клинической ремиссии, в то время как по критериям ACR (да и с точки зрения врачебного здравого смысла) это состояние ремиссией не является.

Использование составных индексов для определения ремиссии хотя и широко распространено, в целом оставляет ряд нерешенных проблем. В частности, различные предложенные для оценки активности РА индексы при вполне удовлетворительной корреляции между собой дают разные результаты при оценке развития ремиссии. Так, один из интересных упрощенных индексов Simplified Disease Activity Index (SDAI), который достаточно хорошо подходит для определения активности при раннем РА [9], использование DAS28 заметно эффективнее в отношении классификации ремиссии. При этом обращает на себя внимание, что среди находившихся в ремиссии, согласно индексу DAS28, 30% имели припухлость суставов [10].

В большом международном исследовании [11], проведенном в 24 странах и включавшем осмотр и анкетирование 5848 больных РА, наличие ремиссии оценивалось по 7 различным наборам критериев, включавших: приведенные выше критерии ACR и EULAR (по DAS28), критерии на основе индекса Clinical Disease Activity Index (CDAI), критерии, основанные на отсутствии клинических признаков артрита в разном числе исследуемых суставов (Clin28 и Clin42), критерии, основанные на самооценке больного (RAPID3), и критерии, основанные на оценке врача (MD remission). При этом частота выявления ремиссии у одних и тех же пациентов существенно различалась в зависимости от применявшихся критериев, в частности, состояние больного классифицировалось как ремиссия по индексу DAS28 в 19,6% случаев, что более чем в 2 раза чаще, чем по критериям ACR, где ремиссии соответствовало только 8,6% пациентов (рис. 1). М. Mierau и соавт. [14] в своем исследовании 621 больного РА, наблюдавшихся в течение 12 месяцев, оценивали наличие ремиссии по 4 наборам критериев (DAS28, CDAI, модифицированные критерии ACR, SDAI), при этом частота ремиссии также была различной: наиболее высокой при применении DAS28 и существенно более низкой при применении CDAI и SDAI. Таким образом, вопрос об оптимальном способе определения состояния

Рисунок 1
ЧАСТОТА КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У 5848 БОЛЬНЫХ РА ИЗ 24 СТРАН ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ В ИССЛЕДОВАНИИ QUESTRA [11]



клинической ремиссии при РА в настоящее время является открытым и дискуссионным.

Сложным является вопрос о минимальной продолжительности периода отсутствия активности болезни, который требуется для того, чтобы классифицировать состояние пациента как ремиссию. Различными авторами при РА этот период оценивался совершенно по-разному: от 2 месяцев до 2 лет [12]. В нашем длительном когортном исследовании [13] при наблюдении пациентов с РА в течение 10 и более лет учитывались ремиссии продолжительностью не менее 6 месяцев. В то же время в упомянутом выше обширном многоцентровом исследовании QuestRA [11] критерии ремиссии оценивались по показателям на момент визита больного, вообще без учета продолжительности этого состояния. По-видимому, учитывая существенные различия между критериями ремиссии, на данный момент имеет смысл говорить о двух понятиях: соответствии больного критериям ремиссии на момент осмотра и наличии у пациента длительно сохраняющейся (стойкой) ремиссии, что несомненно требует повторной оценки критериев ремиссии в процессе длительного наблюдения. В цитированном исследовании М. Mierau и соавт. [14] оценивали соответствие больных РА критериям ремиссии на 2 последовательных визитах со средней длительностью промежутка между визитами около 3 месяцев (от 1 до 8 месяцев) и использовали 2 понятия: 1) «ремиссия», если больной соответствовал критериям на момент данного визита и 2) «стойкая ремиссия», если больной соответствовал критериям ремиссии на обоих визитах. Исследователи обнаружили, что «стойкая ремиссия» выявлялась вдвое реже (у 16,7%-19,6% больных в зависимости от критериев), чем просто «ремиссия» (у 33,5%-42,7% больных в зависимости от критериев). Предметом обсуждения должно быть в данном случае само понятие «стойкости»: может ли состояние ремиссии на протяжении 1 месяца считаться действительно стабильным? С точки зрения автора, о стойкой ремиссии можно говорить

в случае соответствия больного избранным критериям ремиссии при повторных обследованиях на протяжении не менее чем 6 месяцев.

Помимо вопроса о критериях ремиссии, важнейшим моментом является определение ее глубины. Речь идет о том, насколько отсутствие припухлости суставов, боли в них, нормальная СОЭ и т.д. реально отражают подавление воспалительного процесса.

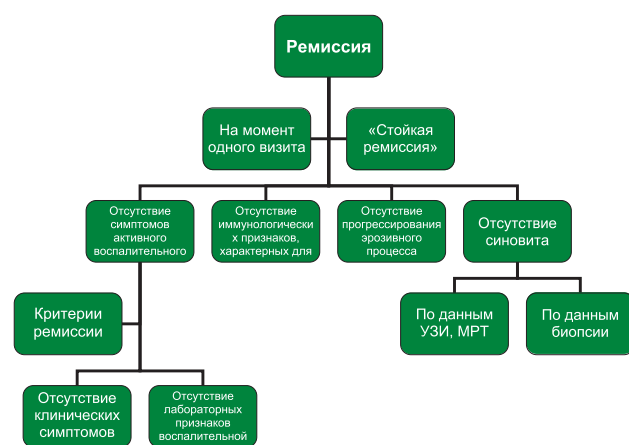
Известно, что, согласно принятым в настоящее время представлениям о патогенезе РА [15], клинические симптомы этого заболевания (припухлость, боль в суставах, утренняя скованность и т.д.), а также лабораторные показатели активности воспалительного процесса (уровни СОЭ, С-реактивного белка и др.) имеют в основе нарушения клеточного и гуморального иммунитета, признаком чего является, в частности, выявление относительно специфических аутоантител (ревматоидные факторы) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также целый ряд изменений, не определяемых в рутинной практике (изменения соотношений субпопуляций лимфоцитов, уровней ряда цитокинов и т.п.). При этом характерные для РА эрозивные изменения в суставах, определяемые на практике рентгенологически и являющиеся основой стойких функциональных нарушений, в свою очередь, отражают наличие хронического пролиферативного воспаления, которое может быть объективизировано как неинвазивными инструментальными методами, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, так и путем морфологического исследования биопсированной синовиальной оболочки сустава. Кроме того, хорошо известен факт [13, 16] отсутствия прямой корреляции между выраженностью воспалительной реакции и прогрессированием деструкции в суставах, так что у конкретного пациента подавление симптомов не означает автоматически прекращения суставной деструкции.

Таким образом, ремиссия при РА может иметь различную «глубину» и характеристики (рис. 2). Как было показано выше, границы ремиссии и улучшения не являются точно обозначенными, клиническая ремиссия носит относительный характер и в значительной степени пересекается с выраженным клиническим улучшением (тем более, что не существует хорошо апробированных методов оценки стабильности ремиссии). Поэтому интересным и практически важным является вопрос о выраженности изменений, вызываемых существующими методами патогенетической терапии при развитии клинического улучшения и ремиссии.

Снижение иммунологических показателей выраженности ревматоидного процесса на фоне терапии имеет принципиальное значение, поскольку говорит о глубине воздействия на иммунопатологический процесс и поэтому может оцениваться как один из компонентов улучшения и ремиссии.

Рисунок 2.

СТРУКТУРА РЕМИССИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ



Снижение уровней РФ на фоне терапии, которое происходило параллельно с развитием клинического ответа, описано рядом авторов достаточно давно [17-19], причем даже при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [20, 21]. На фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) чаще наблюдалось снижение уровня IgM РФ у больных, отвечающих на терапию, особенно при применении солей золота и метотрексата, хотя у ряда пациентов динамика уровня РФ была противоположной [22]. Далеко не все исследователи отмечали взаимосвязь снижения РФ с ответом на терапию традиционными БПВП. Так, в двойном-слепом исследовании циклоспорина при РА титры РФ не снижались, несмотря на развитие клинического эффекта [23]. В контролируемых исследованиях частота значимого снижения титров РФ на фоне применения синтетических БПВП колебалась весьма широко – от 15% до 53% [24].

На фоне терапии ГИБП значимое снижение уровней РФ описано еще в начале 90-х годов XX века при попытках применения анти-лимфоцитарных моноклональных антител, в частности, анти-CD4 [25]. В большинстве исследований, посвященных анализу влияния терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа на иммунологические показатели при РА, отмечается значительное снижение уровней РФ [26-37].

В последние годы серьезное внимание уделяется динамике уровней АЦЦП в процессе развития клинического улучшения, особенно на фоне применения ГИБП. Достаточно определенной информации о влиянии терапии синтетическими БПВП на уровни антицитруллиновых антител нет. В обзоре F. Bobbio-Pallavicini и соавт. [38] сопоставляются результаты 12 исследований, в которых специально рассматривался вопрос о влиянии терапии ингибиторами ФНО-альфа на уровни РФ и антицитруллиновых антител при РА (табл. 2). В этих исследованиях суммарно участвовали 603 больных, на фоне терапии отмечено снижение IgM РФ в 10 из 12, а

Таблица 2

 ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО НА ОБРАЗОВАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ РА
 (ПО BOBBIO-PALLAVICINI F. ET AL. [35], С ИЗМЕНЕНИЯМИ).

Исследование	Терапия	Число больных	Наблюдение, недели	РФ, субтипы			Анти- цитруллиновые а/т (IgG)
				IgM	IgG	IgA	
Bobbio-Pallavicini et al. [26]	Инфликсимаб/МТ	30	30; наблюдение до 78 нед.	50% снижение (сохранялось к 78 нед)	—	—	небольшое сни- жение (не сохранялось к 78 нед)
Nissinen et al. [27]	Инфликсимаб/БПВП	25	2	Снижение	—	—	нет
Alessandri et al. [28]	Инфликсимаб/БПВП	43	24	20% снижение (у ответчиков)	—	—	15% снижение (у ответчиков)
Caramaschi et al. [29]	Инфликсимаб/МТ	27	22	50% снижение	—	—	нет
De Rycke et al. [30]	Инфликсимаб/МТ	62	30	50% снижение	—	—	нет
Yazdani-Biuki et al. [31]	Этанерсепт/БПВП	12	36	нет	~40% повы- шение	~35% повы- шение	нет
Braun-Moscovici et al. [32]	Инфликсимаб/БПВП	30	14	нет	—	—	Снижение (у ответчиков)
Chen et al. [33]	Этанерсепт/БПВП	90	12	35% снижение (у ответчиков)	—	—	30% снижение (у ответчиков)
Atzeni et al. [34]	Адалимуаб/МТ	57	48	40% снижение (у ответчиков)	—	—	30% снижение (у ответчиков)
Ahmed et al. [35]	Инфликсимаб/БПВП	33	30; наблюдение до 54 нед.	Снижение (сохранялось к 54 нед.)	нет	Снижение (не сохра- нялось к 54 нед.)	Снижение (не сохранялось к 54 нед.)
Bobbio-Pallavicini et al. [36]	Инфликсимаб/МТ Этанерсепт/МТ Адалимуаб/БПВП	132	54	25% снижение (у ответчиков)	20% сниже- ние	10% сниже- ние	нет
Vis et al. [37]	Инфликсимаб/МТ	62	46	65% снижение	—	—	25% снижение

антицитруллиновых антител — в 7 из 12 публикаций, как правило, у пациентов, клинически ответивших на лечение. В работе Н. Vacquet-Deschryver и соавт. [39] отмечено снижение уровней РФ при сохранении уровней АЦЦП. В то же время в одном из последних опубликованных исследований P.N. Roland и соавт. [40] отметили у больных РА закономерное снижение уровней АЦЦП и особенно антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-МЦВ) на фоне длительной терапии инфликсимабом, при этом уровни анти-МЦВ отчетливо коррелировали со снижением активности болезни. Для анти-В-лимфоцитарного препарата ритуксимаба также показано значительное снижение уровней РФ, а также антицитруллиновых антител [41, 42], хотя есть работы, демонстрирующие отсутствие влияния ритуксимаба на АЦЦП [43].

Таким образом, для биологической терапии в большей степени, чем для стандартных БПВП, характерно подавление показателей иммунного ответа при развитии клинического улучшения.

Единственным имеющимся в настоящее время методом, который может претендовать на роль морфологического критерия активности (и, соответственно, ремиссии) РА, является биопсия синовиальной оболочки сустава с ее гистологическим исследованием. Процедура биопсии является инвазивной, требует определенных навыков, оборудования и в

целом более сложна, чем, например, стерильная пункция. При этом следует учитывать, что морфологическая картина синовита не является специфичной именно для РА [44], синовит может иметь несколько гистологических вариантов [45], а количественные и полуколичественные методы его оценки трудоемки [46,47]. Кроме того, по очевидным причинам биопсию синовиальной оболочки сустава трудно рекомендовать в качестве рутинного метода.

Неинвазивные методики, такие как УЗИ и МРТ суставов, которые способны определять наличие субклинически протекающего синовита во внешне неизмененных суставах, являются многообещающими способами верификации активности синовита, и даже активности РА в целом, что потенциально делает их важными инструментами в том числе для определения ремиссии [48-50]. В то же время применение инструментальных методов с такой целью недостаточно широко апробировано. Кроме того, требует уточнения объем обследования, поскольку отсутствие синовита в каких-то одних суставных областях (например, в проксимальных межфаланговых суставах) не означает обязательное отсутствие синовита в других областях (например, в коленных суставах), хотя существуют данные о том, что изменения в одном суставе могут эффективно отражать активность болезни в целом [50].

В ряде работ было показано, что индуцирова-

ние улучшения и ремиссии при лечении ингибиторами ФНО-альфа сопровождалось положительной динамикой в отношении структурных изменений в мелких суставах. В исследовании P.V. Voulgaris, Y. Alamanos и A.A. Drosos [51] было продемонстрировано, что у 88% больных РА при длительном лечении инфликсимабом наблюдается значительное снижение объема воспалительной ткани по данным МРТ кистей. Было показано, что значительное подавление синовита на фоне терапии инфликсимабом происходит уже к 14 неделе лечения [52]. Особенно выражен этот эффект при раннем РА. В исследовании M. Quinn и соавт. [53] при назначении инфликсимаба больным очень ранним РА в течение 1 года было показано выраженное подавление синовита и других МРТ-симптомов воспаления, что также сопровождалось отсутствием прогрессирования эрозивного процесса по данным МРТ.

Имеются доказательства того, что ингибиторы ФНО-альфа в этом отношении превосходят активную традиционную терапию. P. Durez и соавт. [54] по рандомизированному протоколу сравнивали эффективность метотрексата, комбинации метотрексата с пульс-терапией метилпреднизолоном и комбинации метотрексата с инфликсимабом. К 52 неделе ремиссии достигли 40% больных на метотрексате и по 70% больных в двух других группах, при этом в группе, получавшей инфликсимаб, было отмечено достоверно более сильное снижение выраженности синовита и отека костного мозга, а также меньшее нарастание числа эрозий по данным МРТ. Не исключено, что этот эффект характерен именно для данной группы ГИБП. Так, например, при назначении ГИБП с другим механизмом действия (ингибитор интерлейкина-1 – препарат анакинра) при контроле с помощью МРТ не было выявлено значимого подавления синовита [55].

Более глубокое подавление синовиального воспаления отражается в хорошо известном факте выраженного торможения суставной деструкции на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа. При лечении только традиционными БПВП даже активная терапия и тщательный контроль, которые, как показало исследование TICORA [56], позволяют добиться высокого процента ремиссий, только замедляют, но не останавливают полностью прогрессирование эрозивного процесса. В рандомизированном исследовании M.L. Hetland et al. [57] 130 больных ранним РА получали метотрексат либо комбинацию метотрексата и циклоспорина в течение 2 лет. При этом частота клинической ремиссии достигала 56%, но рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у 26% пациентов.

В чрезвычайно интересном исследовании A.K. Brown и соавт. [58] наблюдали 102^x пациентов с РА, которые находились в клинической ремиссии на традиционной терапии. В течение 12 месячного наблюдения у 19% из них при сохранении ремиссии было отмечено рентгенологическое прогресси-

вание, достоверно ассоциированное с сохранением субклинически протекавшего синовита, выявлявшегося с помощью МРТ и УЗИ кистей. Таким образом, можно заключить, что при развитии ремиссии на фоне терапии стандартными БПВП у значительной группы пациентов сохраняется субклинический синовит, который приводит к продолжающейся суставной деструкции.

Применение ингибиторов ФНО-альфа существенно изменяет эту картину. Так, по данным известного исследования ASPIRE, в котором участвовали 1004 больных РА из 122 исследовательских центров [59], у больных РА с давностью заболевания до 3 лет к 54 неделе наблюдения частота ремиссии составила 21,2%-31% в зависимости от дозы препарата (3 мг и 6 мг на кг массы тела, соответственно), при этом было продемонстрировано выраженное торможение деструкции суставов: значимое рентгенологическое прогрессирование было отмечено у 3,9% на инфликсимабе в дозе 3 мг/кг и у 1,9% в дозе 6 мг/кг, в то время как при лечении только метотрексатом прогрессирование наблюдалось у 11% больных [59]. В рамках данного исследования был проведен анализ подгруппы пациентов, клинически не ответивших на терапию инфликсимабом. Этот анализ показал, что даже у больных, не достигших улучшения по критериям ACR20, отмечалось выраженное торможение прогрессирования эрозивного процесса по сравнению с больными, не получавшими инфликсимаб [60]. В рандомизированном исследовании P. Taylor и соавт. [61] на первом году лечения ранее получавшим метотрексат, назначали больным РА инфликсимаб или плацебо, а на втором году лечения добавляли инфликсимаб и в группу плацебо. В результате было продемонстрировано, что по данным УЗИ суставов у больных, получавших инфликсимаб, наблюдалось достоверное снижение толщины синовиальной оболочки (на 95,8% против 37,5% на метотрексате и плацебо), а также снижение ее васкуляризации (на 100%). Эти изменения сопровождались значимым замедлением рентгенологического прогрессирования на комбинации инфликсимаба и метотрексата по сравнению с метотрексатом и плацебо. Обсуждая результаты клинических исследований другого ингибитора ФНО-альфа, адалимумаба, С. Montecusso [62] отмечает, что 49% больных на комбинации метотрексата и адалимумаба (почти в 2 раза больше, чем при лечении одним метотрексатом) достигали ремиссии в течение 2 лет терапии, что сопровождалось также значительно более выраженным торможением рентгенологического прогрессирования.

В целом, клинические исследования в отношении различных ингибиторов ФНО-альфа говорят о возможности достижения клинической ремиссии у значительной части больных активным РА, в том числе с резистентностью к метотрексату [63, 64]. Для этих пациентов возникает естественный воп-

рос — что делать дальше? В отношении традиционных БПВП существуют обоснованные рекомендации продолжать лечение неопределенно долго [65, 66]. Попытки отмены БПВП в ремиссии [67] приводили к обострениям у 38-50% больных и сопровождались прогрессированием рентгенологических изменений.

Возможность сохранения результатов терапии после ее отмены показана для инфликсимаба. При назначении инфликсимаба на небольшой группе больных очень ранним РА [53] была показана высокая клиническая эффективность препарата с сохранением достигнутого улучшения через 1 год после его отмены у ≈70% пациентов. Принципиально важными являются результаты проведенного голландскими исследователями исследования BeSt [68-71]. Группа пациентов, ставшая предметом многолетнего наблюдения, состояла из 508 больных ранним (с продолжительностью симптоматики не более 1 года) РА. В исследовании, как в реальной практике, были применены 4 основные возможные стратегии лечения больных ранним РА: монотерапия метотрексатом, комбинированная базисная терапия, в том числе в сочетании с высокой дозой глюкокортикоидов, а также комбинированная терапия метотрексатом 25 мг в неделю и инфликсимабом 3 мг/кг массы тела. Результаты терапии оценивались каждые 3 месяца, при этом тактика могла изменяться при неэффективности (критерием эффекта было достижение низкой активности болезни по индексу DAS) или непереносимости первоначальной схемы лечения. Было продемонстрировано, что клиническая ремиссия развивалась при лечении комбинацией инфликсимаба и метотрексата чаще и более быстро, чем у больных на других схемах терапии, в течение первых 9 месяцев лечения [68], хотя к концу первого года различия между группами стали недостоверными [68, 69]. Через 2 года от начала лечения стойкая ремиссия наблюдалась у 15% больных, начавших лечение комбинацией метотрексата и инфликсимаба, против 8%, начавших лечение с монотерапии метотрексатом ($p = 0,034$) [72].

Дальнейшее наблюдение показало [73], что у большинства пациентов, хорошо ответивших на терапию метотрексатом и инфликсимабом, оказалось возможным отменить инфликсимаб с сохранением очень низкой активности РА и при этом снизить дозу метотрексата до поддерживающей — 10 мг в неделю. Рентгенологическое прогрессирование у пациентов, которые перестали получать инфликсимаб на фоне стойко низкой активности болезни, оказалось очень незначительным и даже менее выраженным, чем у больных, которым пришлось продолжить постоянную терапию инфликсимабом [73]. Результаты 5-летнего наблюдения пациентов в рамках исследования BeSt [74] показали, что среди больных, получавших инфликсимаб и метотрексат в качестве первой схемы лечения, 51% находятся в стойкой ремиссии, 58% смогли отменить инфлик-

симаб с сохранением стойко низкой активности РА, у 19% удалось отменить все противоревматические препараты с сохранением ремиссии, т.н. "drug-free remission" («ремиссия без лекарств») при наблюдении в среднем в течение 22 месяцев.

Таким образом, можно заключить, что ремиссия, наблюдаемая на фоне терапии традиционными БПВП, существенно (возможно, качественно) отличается от ремиссии, индуцируемой ингибиторами ФНО-альфа (табл. 3). Отличия состоят в том, что, помимо клинических признаков ремиссии (купирование субъективной симптоматики, отсутствие активного артрита, нормализация лабораторных показателей воспалительной активности) индуцированная ингибиторами ФНО-альфа ремиссия закономерно сопровождается иммунологическим ответом, подавлением синовита, торможением развития эрозивного процесса и значительной стойкостью, которая позволяет отменять вызвавший ремиссию препарат с сохранением достигнутого эффекта. В. Saleem и соавт. [67] предполагают, что данные клинических исследований позволяют рассчитывать на сохранение достигнутого улучшения у 70% больных, получавших ингибиторы ФНО-альфа, в течение как минимум 1 года после их отмены. Таким образом, у больных РА, хорошо отвечающих на терапию ингибиторами ФНО-альфа, особенно при рано начатой терапии, есть хороший шанс развития «идеальной» ремиссии, близкой к выздоровлению.

Таблица 3
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕМИССИИ,
ИНДУЦИРОВАННОЙ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РА

	Синтетические БПВП	Ингибиторы ФНО
Снижение уровня IgM РФ	Наблюдается у большинства больных	Наблюдается у большинства больных
Снижение уровня АЦЦП	Не показано	Наблюдается у ≈50% больных
Подавление рентгенологического прогрессирования	Может иметь место. Часто наблюдается прогрессирование в ремиссии	Типично, может сохраняться при потере клинического эффекта
Подавление синовита по данным УЗИ, МРТ	Не показано	Характерно
Подавление синовита по данным морфологических исследований	Показано для препаратов золота.	Характерно
Возможность сохранения ремиссии после отмены индуцировавшей ее терапии	Редко	Возможно у ≈50-70% больных

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. *Врач*, 2007, 1, 38-41
2. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 163-77
3. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: *Ревматические болезни. Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В., М., Медицина, 1997.с. 284*
4. Гершанович М.Л. Основные принципы лечения неходжскинских лимфом. *Практическая онкология*, 2004, 5, 3, 185-93
5. Клинические рекомендации: Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова, М., ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. 288 с.
6. Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1981, 24, 1308-15
7. Prevoo M.L., van Gestel AM, van T Hof M et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.*, 1996, 35, 1101-5
8. Fransen J., Creemers C.W., Van Riel P.L.C.M. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ACR preliminary remission criteria. *Rheumatology*, 2004, 1-4
9. Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) при раннем артрите. *Научно-практ. ревматол.*, 2005, 2, 7-13
10. Aletaha D., Smolen J.S. Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol.*, 2006, 24 (suppl. 43), S45-S51
11. Sokka T., Hetland M.L., Mäkinen H., et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 2642-51
12. Pincus T., Kavanaugh A., Aletaha D., Smolen J. Complexities in defining remission in rheumatic disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24 (suppl. 43), S1-S6
13. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 8-14
14. Mierau M., Schoels M., Gonda G. et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology*, 2007, 46, 975-9
15. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., ГЭОТАР-МЕДИА, 2008, 720 с.
16. Mulherin D., Fitzgerald O., Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Brit. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 1263-68
17. Lorber A., Simon T., Leeb J., Peter A., Wilcox S. Chrysotherapy. Suppression of immunoglobulin synthesis. *Arthritis Rheum.*, 1978, 21, 7, 85-91.
18. Ревматоидный артрит. Под ред. В.А.Насоновой и В.Лайне. М., Медицина, 1983, 240 с.
19. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М., Медицина, 1989, 592 с.
20. Cush J.J., Jasin H.E., Johnson R., Lipsky P.E. Relationship between clinical efficacy and laboratory correlates of inflammatory and immunologic activity in rheumatoid arthritis patients treated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 5, 623-33
21. Goodwin J.S., Ceuppens J.L., Rodriguez M.A. Administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. Effects on indexes of cellular immune status and serum rheumatoid factor levels. *JAMA*, 1983, 250, 18, 2485-8
22. Olsen N.J., Teal G.P., Brooks R.H. IgM-rheumatoid factor and responses to second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Agents Actions*, 1991, 34, 169-71
23. Dougados M., Awada H., Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study in 52 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988, 47, 2, 127-33
24. Furst D.E. Rational use of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Drugs*, 1990, 39, 1,19-37
25. Horneff G., Burmester G.R., Emrich F., Kalden J.R. Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD4 monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, 2, 129-40
26. Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R., Avello S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2004, 6, R264-272.
27. Nissinen R., Leirisalo-Repo M., Peltomaa R., Palosuo T, Vaarala O. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 3, 681-7.
28. Alessandri C., Bombardieri M., Papa N., et al. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63, 1218-21.
29. Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E., et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int.*, 2005, 26, 58-62.
30. De Rycke L., Verhelst X., Kruithof E., et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005,64, 299-302
31. Yazdani-Biuki B., Stadlmaier E., Mulabecirovic A., et al. Blockade of tumour necrosis factor (alpha)

- significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1224-6.
32. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Zinder O., et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2006, 33, 497-500.
 33. Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H., et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 35-9.
 34. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell'Acqua D., et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8, R3.
 35. Ahmed M.M., Mubashir E., Wolf R.E., et al. Impact of treatment with infliximab on anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *South Med. J.*, 2006, 99, 1209-15.
 36. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C., et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 302-7.
 37. Vis M., Bos W.H., Wolbink G., et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 425-8.
 38. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Bugatti S., Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies? *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 10, 1903-6.
 39. Bacquet-Deschryver H., Jouen F., Quillard M. et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J. Clin. Immunol.*, 2008, 28, 5, 445-55.
 40. Roland P.N., Mignot S.G., Bruns A., et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthr. Res. Ther.*, 2008, 10, 6, R142.
 41. Onno Teng Y.K., Nivine Levarht E.W., Mojtaba Hashem et al. Immunohistochemical analysis as a means to predict responsiveness to rituximab treatment. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56, 12, 3909-18.
 42. McGonagle D., Tan A.L., Madden J., Taylor L., Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47, 6, 865-7.
 43. Toubi E., Kessel A., Slobodin G. et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 6, 818-20.
 44. Копьева Т.Н., Веникова М.С. Клиническая морфология артритов при ревматических заболеваниях, М., Медицина, 1992, 219 с.
 45. Чичасова Н.В., Шехтер А.Б., Крель А.А. Эволюция морфологических проявлений синовита с начальной стадией ревматоидного артрита при различных вариантах его дальнейшего течения. *Ревматология*, 1988, 2, 3-16.
 46. Bresnihan B., Tak P.P., Emery P., et al. Synovial biopsy in arthritis research: five years of concerted European collaboration. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 506-10.
 47. Cunnane G., Bjork L., Ulfgren A.-K., et al. Quantitative analysis of synovial membrane inflammation: a comparison between automated and conventional microscopic measurements. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 8, 493-9.
 48. Ostergaard M., Pedersen S.J., Dohn U.M. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res. Clin. Rheumatol.*, 2008, 22, 1019-44.
 49. Bliddal H., Boesen M., Christensen R., Kubassova O., Torp-Pedersen S. Imaging as a follow-up tool in clinical trials and clinical practice. *Best Pract Res. Clin. Rheumatol.*, 2008, 22, 6, 1109-26.
 50. Ellegaard K., Torp-Pedersen S., Terslev L., Danneskiold-Samsøe B., Henriksen M., Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis--assessment of concurrent validity. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, doi:10.1093/rheumatology/ken459.
 51. Voulgari P.V., Alamanos Y., Drosos A.A. Persistent clinical response of infliximab therapy in patients with refractory rheumatoid arthritis, over a 3-year period. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2006, 1, 1, 103-8.
 52. Tam L.S., Griffith J.F., Yu A.B., Li T.K., Li E.K. Rapid improvement in rheumatoid arthritis patients on combination of methotrexate and infliximab: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Clin. Rheumatol.* 2007, 26, 6, 941-6.
 53. Quinn M.A., Conaghan P., O'Connor P. et al. Very Early Treatment With Infliximab in Addition to Methotrexate in Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis Reduces Magnetic Resonance Imaging Evidence of Synovitis and Damage, With Sustained Benefit After Infliximab Withdrawal *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1, 27-35.
 54. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone.

- Arthritis Rheum.*, 2007, 56, 12, 3919-27
55. Østergaard M., Duer A., Nielsen H. et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 10, 1503-6
 56. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9430), 263-9.
 57. Hetland M.L., Ejlertsen B.J., Hørslev-Petersen K. et al., MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, Apr 3. [Epub ahead of print]
 58. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z., et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 2958-67.
 59. St. Clair E.W., van der Heijde DM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2004, 11, 3432-43
 60. Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 4, 1020-30
 61. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 1, 47-53
 62. Montecucco C. Remission, a therapeutic goal in inflammatory arthropathies? Clinical data from adalimumab studies. *Drugs*, 2006, 66, 14, 1783-95
 63. Каратеев Д.Е. Современные возможности достижения клинической ремиссии при ревматоидном артрите. *Трудный пациент*, 2007, 5, 11, 45-48
 64. Sesin C.A., Bingham C.O. 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum.*, 2005, 35, 3, 185-96
 65. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006.
 66. Fautrel B., Pham T., Mouterde G., et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2007, 74, 627-37
 67. Saleem B., Nizam S., Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24, 6, suppl. 43, S-33-36
 68. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum.*, 2005, 11, 3381-90
 69. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 406-15
 70. Van der Kooij S.M., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K et al. Clinical and radiological efficacy in fourth different treatment strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: 3-year follow-up of the BeSt Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66(suppl II), 91
 71. Van der Kooij S.M., Allaart C.F., de Vries-Bouwstra J.K et al. Remission induction in Early Rheumatoid Arthritis with initial infliximab and metotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after infliximab discontinuation in the BeSt trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(suppl II), 192
 72. Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp. Rheumatol.*, 2006, 24 (suppl. 43), S77-S82
 73. Van der Bijl A. E., Goekoop-Ruiterman Y. P. M., de Vries-Bouwstra J. K. et al. Infliximab and Methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56, 7, 2129-34
 74. Klarenbeek N.B., Güler-Yüksel M., van der Kooij S.M. et al. Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: 5-years results of the BeSt-study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(suppl II), 187

Поступила 30.04.09