



Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные маркеры воспаления у больных анкилозирующим спондилитом

К.м.н. О.А. РУМЯНЦЕВА, к.м.н. А.Г. БОЧКОВА,
к.м.н. Е.Ю. ЛОГИНОВА, к.б.н. А.А. НОВИКОВ,
д.м.н. Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, д.м.н. Н.В. БУНЧУК

Авторы описывают результаты исследования эффективности лечения инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Изучены уровни матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3), сывороточного амилоидного белка (САБ) и С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом (вчСРБ), в сыворотке 35 больных АС и здоровых лиц (51 человек) сопоставимого возраста и пола. Установлено, что уровни вчСРБ, САБ и ММП-3 в сыворотке отражают клиническую активность анкилозирующего спондилита, при этом наиболее чувствительным маркером был вчСРБ. Терапия инфликсимабом привела к снижению и нормализации уровней ММП-3, САБ и вчСРБ у большинства больных АС.

Введение

Известно, что при анкилозирующем спондилите (АС) традиционные лабораторные показатели, отражающие активность системного воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), более чем у 50% больных не соответствуют клинической активности заболевания [1, 2]. Уровень этих показателей обычно повышен незначительно, а динамика изменений не отражает эффективности применяемой терапии. До сих пор не найдены лабораторные показатели, которые позволили бы объективизировать оценку активности забо-

левания и тем самым уточнить список показаний к назначению и контроль результатов терапии высокоэффективными препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа).

Имеются сведения о том, что у больных с выраженным эффектом после применения инфликсимаба исходные уровни СРБ и ФНО-альфа выше, чем у больных с низким эффектом [3, 4]. М. Dougados и соавт. показали, что повышение уровня СРБ наблюдалось только у 173 (39%) из 443 больных с аксиальной формой АС [5]. В работе А. Spoorenberg и соавт. было установлено, что средние уровни СОЭ

и СРБ у больных с преимущественным поражением позвоночника были ниже, чем у больных АС с периферическим артритом (13 мм/ч и 16 мг/л; 21 мм/ч и 25 мг/л соответственно), а коэффициенты корреляции между величинами СОЭ и СРБ и степенью активности заболевания, определявшейся на основании оценок врача и больного и индекса BASDAI, были низкими или умеренными [6]. Выявление более чувствительных показателей, чем СОЭ и СРБ, позволит более объективно оценивать исходное состояние больных и эффективность лечения. Немногочисленные данные литературы по этому вопросу указывают на перспективность изучения таких лабораторных маркеров воспаления, как матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), сывороточный амилоидный белок (САБ), а также СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ) [7–9, 11].

Учитывая эти данные, было решено провести собственное исследование, целью которого был анализ лабораторных показателей активности воспаления в сопоставлении с исходной клинической активностью АС и клиническими результатами лечения инфликсимабом, что позволит определить значимость этих мар-



керов воспаления в оценке степени активности воспаления при АС и перспективность их использования в дальнейшем. В данном исследовании проведен сравнительный анализ трех лабораторных маркеров воспаления (двух системных, таких как высокочувствительный СРБ и САА, и одного локального – ММП-3) в зависимости от исходной клинической активности АС, результатов терапии, а также наличия или отсутствия отдельных клинических проявлений заболевания, таких как артрит и спондилит.

Материалы и методы

У 35 пациентов с АС, получавших терапию инфликсимабом (исходно и после трех инфузий препарата), а также у 51 здорового донора в сыворотке исследовались уровни вЧСРБ, САБ, ММП-3.

Две трети пациентов в группе АС были мужчинами. Антиген гистосовместимости HLA-B27 выявлен у преобладающего большинства (94%) больных. Медиана длительности болезни составляла 9 лет, относительно небольшая длительность АС (менее 5 лет) отмечалась у 4 больных, значительная длительность (более 15 лет) – у 6 больных. У 33 из 35 больных отмечался сакроилит 3-й и 4-й стадий. У преобладающего большинства больных (n = 32) в клинической картине преобладали признаки активного спондилита, о чем свидетельствовали выраженные ночные боли в позвоночнике. У многих больных (n = 23) отмечалось ограничение движений во всех отделах позвоночника, но число пациентов с множественными синдесмофитами на рентгенограммах было небольшим (n = 8). У 74% пациентов был выявлен периферический артрит с типичным для АС преимущественным поражением относительно небольшого числа крупных и средних суставов нижних конечностей. Коксит имел место у 22 больных. Клинически явных активных системных проявлений АС у включенных в исследование больных не наблюдалось. Не-

Таблица 1. Общая характеристика больных АС, включенных в исследование (n = 35)

Показатель	Значение*
HLA-B27 (+), чел.	33 (94%)
Возраст, годы	31 (26–36) [19–43]
Пол:	
■ мужской, чел.	23 (66%)
■ женский, чел.	12 (34%)
Длительность болезни, годы	9 (7–13) [3–19]
Рентгенологическая стадия сакроилита по Келгрону, чел.:	
■ IV	15
■ III	18
■ II (двухсторонний)	2
Боль в позвоночнике в течение суток (ВАШ, 0–100 мм), мм	64 (54–78) [27–92]
Ночная боль в позвоночнике (ВАШ, 0–100 мм), мм	63 (44–72) [10–100]
Число пациентов с артритом периферических суставов (включая коксит):	26 (74%)
■ число болезненных суставов (0–44), n = 21	5 (2–8) [1–23]
■ число припухших суставов (0–44), n = 18	3 (1–7) [1–19]
Число пациентов с энтезисом, чел.:	24 (69%)
■ число болезненных энтезисов (0–15), n = 24	3 (2–5) [1–12]
■ число воспаленных энтезисов (0–2), n = 2	1 (1–1) [1–1]
СОЭ, мм/час	26 (19–33) [4–62]
СРБ в сыворотке, мг%	0,9 (0,5–2,4) [0,2–7,8]
BASDAI (0–100)	60 (50–69) [20–94]
BASDAI ≥ 40, чел.	34 (97%)
BASFI (0–100)	54 (45–68) [15–98]

* Приведены медианы, 25% и 75% квартили (в круглых скобках), максимальное и минимальное значение (в квадратных скобках).

n – число пациентов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Таблица 2. Уровни вЧСРБ, САБ, ММП-3 в контрольной группе (здоровые)

Показатель*	Мужчины и женщины (n = 51)	Мужчины (n = 27)	Женщины (n = 24)	P**
вЧСРБ, мг/л	0,5 (0,2–2,4)	0,8 (0,2–2,2)	0,2 (0,2–3,4)	0,057
САБ, нг/мл	52,0 (9,4–145,8)	57,9 (17,6–185,7)	49,9 (6,8–125,4)	0,530
ММП-3, нг/мл	7,7 (2,7–14,5)	9,1 (3,5–15,2)	6,2 (2,4–8,1)	< 0,001

* Приведены медианы, верхние и нижние границы нормы (5% и 95% процентиля).

** p – критерий Манна – Уитни (сравнение нормальных значений отдельно для мужчин и женщин).

смотря на то что у 97% больных имела место высокая клиническая активность АС (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 40), у 6 больных отмечались нормальные значения СОЭ, у 10 больных –

нормальные значения СРБ в сыворотке, определявшегося обычным способом, а у 5 больных – нормальные значения обоих показателей. Характеристика и исходные данные больных АС представлены в таблицах 1 и 2.



Таблица 3. Сопоставление уровней вчСРБ, САБ и ММП-3 у больных с различными клиническими проявлениями и активностью АС

Показатель*	Изолированный спондилит	Спондилит и артрит/энтезит	p
	n = 9	n = 26	
вчСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	8,5 (6,4–10,4) [3,1–45,5]	41,7 (22,7–86,3) [5,9–137,6]	0,002
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	261,4 (196,3–409,1) [3,1–45,5]	600 (600–600) [127,7–600]	0,004
ММП-3, нг/мл (норма 2,7–14,5 нг/мл)	8,6 (7,2–11,8) [1,4–27,9]	31 (13,9–50) [8,5–50]	< 0,001
Показатель*	BASDAI		p
	≥ 60	< 60	
	n = 18	n = 17	
вчСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	41,7 (29–67,3) [5,9–137,6]	10 (8,5–45,5) [3,1–116,3]	0,051
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	600 (600–600) [255,3–600]	409,1 (211,8–600) [90,2–600]	0,011
ММП-3, нг/мл (норма 2,7–14,5 нг/мл)	29,5 (12,4–50) [8,5–50]	13,9 (8,6–30,9) [1,4–50]	0,053

* Приведены медианы, 25 и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

n – число больных; p – критерий Манна – Уитни, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Инфликсимаб (препарат Ремикейд компании Centocor, представленный фирмой Schering-Plough) применялся внутривенно в виде инфузий в разовых дозах, определявшихся из расчета 5 мг на кг массы тела пациента. Схема применения инфликсимаба была следующей: вторая инфузия проводилась через 2 недели после первой, третья – через 4 недели после второй.

Оценка эффективности инфликсимаба у всех 35 больных проводилась через 2–8 недель после третьей инфузии с использованием критериев ASAS и индекса BASDAI. Результаты терапии оценивались по принципу назначенного лечения (intent-to-treat), то есть у пациентов, получивших хотя бы одну инфузию инфликсимаба.

В контрольную группу (n = 51) были включены 27 здоровых мужчин и 24 женщины. Медиана возраста в контрольной группе составляла 31 год у мужчин и 32 года у женщин, что не отличалось

существенно от медианы возраста основной группы (пациенты с АС). Значения изучаемых показателей в контрольной группе представлены в таблице 2.

Статистически достоверные различия анализируемых показателей у здоровых мужчин и женщин в контрольной группе были получены только в отношении ММП-3. В качестве диапазона нормальных величин для вчСРБ и САБ были приняты 5% и 95% процентиля у мужчин и женщин, соответственно от 0,2 до 2,4 мг/л и от 9,4 до 145,8 нг/мл. В качестве нормальных величин для ММП-3 у женщин были приняты значения от 2,4 до 8,1 нг/мл, у мужчин – от 3,5 до 15,2 нг/мл.

Сывороточную концентрацию вчСРБ измеряли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия) с использованием реагента CardioPhase hs CRP (Dade Behring, Германия). Количественное

определение ММП-3 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов Human MMP-3 Instant ELISA (Bender MedSystems GmbH, Австрия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Количественное определение САБ в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Human SAA ELISA (Biosours Immunoassay Kit, Бельгия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя.

Результаты

Исходно значения всех изучаемых маркеров воспаления у больных АС были значительно повышены. Увеличение уровня вчСРБ было выявлено у всех 35 больных, получавших в дальнейшем терапию инфликсимабом. Медиана вчСРБ составила 35,3 мг/л (крайние значения – 3,7 и 137,6 мг/л), что было достоверно выше медианы значений этого показателя в контрольной группе (p < 0,05, критерий Манна – Уитни). У половины больных (n = 18) уровень вчСРБ был повышен более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), из них у 5 (14%) пациентов – более чем в 30 раз и у 3 (9%) больных – более чем в 20 раз.

У 5 (14%) больных АС с повышенным уровнем вчСРБ отмечались нормальные показатели СОЭ и СРБ, причем вчСРБ оказался повышенным у одного из этих больных в 2 раза, у двух – в 3 раза, а еще у двух больных – более чем в 10 раз по сравнению с ВГН. У всех этих больных была выявлена высокая клиническая активность АС (медиана индекса BASDAI – 60, крайние значения – 40 и 79).

При сопоставлении уровня вчСРБ с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечался достоверно более вы-



сокий уровень вЧСРБ по сравнению с больными, у которых имелся только спондилит ($p = 0,002$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3). При сравнении уровней вЧСРБ у больных АС с разной степенью клинической активности ($BASDAI \geq 60$ и $BASDAI < 60$) установлено, что уровень вЧСРБ у больных с более высокой клинической активностью был выше, различия близки к статистически значимым ($p = 0,051$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3). Поскольку одним из главных критериев отбора в данное исследование была высокая клиническая активность, мы не имели возможности оценить уровень вЧСРБ у больных с низкой активностью АС.

Повышение исходного уровня САБ было выявлено у 32 (91%) больных, получавших в дальнейшем инфликсимаб, причем у 23 (66%) – более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Медиана САБ составила 600 нг/мл (крайние значения – 90,2–600 нг/мл) и была достоверно выше медианы этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни). Среди 5 (14%) больных АС с нормальными значениями СОЭ и СРБ повышенные уровни САБ отмечались у 4 больных.

Нормальные значения САБ отмечались у трех больных, у которых преобладали явления спондилита (ночная боль в позвоночнике > 50 мм по 100-миллиметровой ВАШ), кроме того, у одного больного имел место односторонний коксит. Величина $BASDAI$ у этих пациентов составляла больше 40, но меньше 60 единиц. У всех трех больных определялись нормальные уровни ММП-3, СРБ, а у одного из них – нормальная СОЭ. Уровень же вЧСРБ был повышен у всех трех больных.

При сопоставлении уровня САБ с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечал-

Таблица 4. Динамика уровней вЧСРБ, САБ и ММП-3 после трех инфузий инфликсимаба ($n = 35$)

Показатель*	Исходное значение	Значение, определяемое после трех инфузий инфликсимаба	p
вЧСРБ, мг/л (норма 0,2–2,4 мг/л)	35,3 (9,5–58,6) [3,7–137,6]	1,1 (0,5–7,0) [0,15–36,4]	< 0,001
САБ, нг/мл (норма 9,4–145,8 нг/мл)	600 (364,3–600) [90,2–600]	83,1 (163,8–384) [9,4–600]	< 0,001
ММП-3, нг/мл: ■ мужчины (норма 3,5–15,2 нг/мл) ■ женщины (норма 2,4–8,1 нг/мл)	25 (10–50) [1,4–50]	5,8 (2,0–11,7) [1,1–50]	< 0,001
	25 (11,3–50) [7,9–50]	7,0 (5,0–13,7) [1,3–50]	< 0,001
	24 (8,6–47,6) [1,4–50]	2,95 (1,3–6,6) [1,1–24,1]	0,003

* Приведены медиана, 25% и 75% квантили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

n – число больных, p – критерий Вилкоксона.

ся достоверно более высокий уровень данного маркера воспаления, чем у больных с преимущественным спондилитом ($p = 0,004$, критерий Манна – Уитни). Уровень САБ был достоверно выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания ($BASDAI \geq 60$ в сравнении с $BASDAI < 60$ ($p = 0,011$, критерий Манна – Уитни)) (табл. 3).

Исходные уровни ММП-3 оценивались отдельно у мужчин и женщин. Повышение ММП-3 было выявлено у 13 (57%) из 23 мужчин и у 9 (84%) из 12 женщин, страдающих АС, причем у 10 больных – более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (у всех этих больных имелся периферический артрит). Медиана ММП-3 у мужчин с АС составила 25 нг/мл (крайние значения 7,9 и 50 нг/мл), а у женщин – 24 нг/мл (крайние значения – 1,4 и 50 нг/мл), что было достоверно выше этих значений в контрольной группе ($p < 0,05$ для обоих сравнений, критерий Манна – Уитни). Среди 5 (14%) больных с нормальными значениями СОЭ и СРБ повышенные значения ММП-3 отмечались у 2 больных.

У 13 (37%) больных АС отмечались нормальные значения ММП-3. Это были больные с пре-

имущественным спондилитом (у 5 из них также отмечался коксит). У 6 из этих больных определялись нормальные значения ряда других лабораторных показателей: у 3 – СОЭ, у 5 – СРБ и у 3 – САБ (у одного пациента были выявлены нормальные значения всех указанных показателей, хотя величина $BASDAI$ составляла 55 единиц, то есть отмечалась высокая клиническая активность АС). Уровни же вЧСРБ были повышены у всех 13 больных.

При сопоставлении уровня ММП-3 с клинической симптоматикой (выделялись больные только со спондилитом и больные со спондилитом, артритом и/или энтезитом) было установлено, что у больных с комбинацией различных проявлений АС отмечался достоверно более высокий уровень данного маркера воспаления, чем у больных с преимущественным спондилитом ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни). Уровни ММП-3 были выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания ($BASDAI \geq 60$ в сравнении с $BASDAI < 60$), различия приближались к достоверным ($p = 0,053$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3).

Таким образом, уровни вЧСРБ, САБ и ММП-3 в сыворотке от-

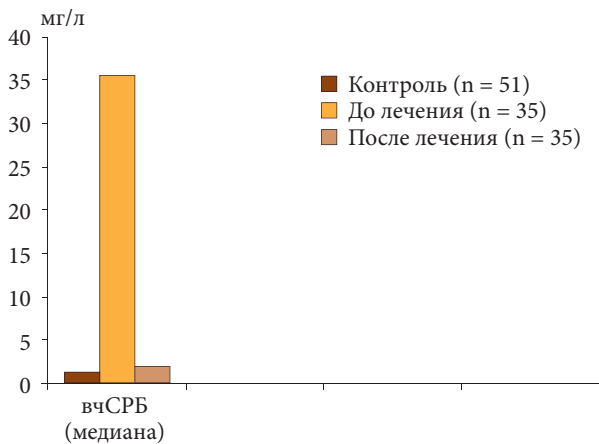


Рис. 1. Уровень vCRP до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

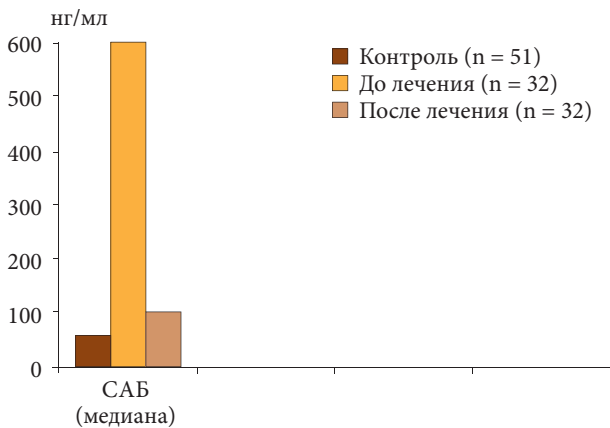


Рис. 2. Уровень САБ до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

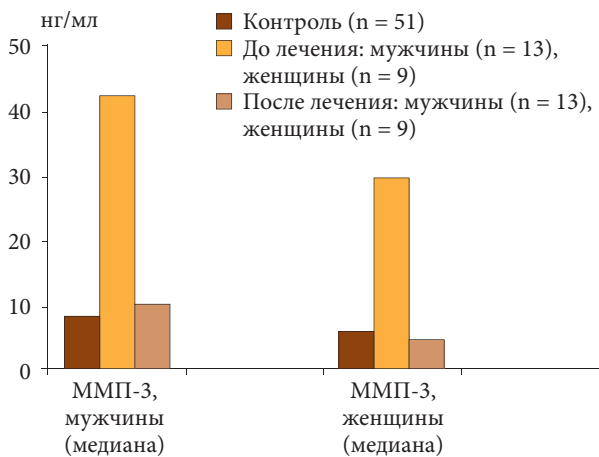


Рис. 3. Уровень ММП-3 до и после трех инфузий инфликсимаба у больных АС и пациентов контрольной группы

ражают клиническую активность АС и системность клинических проявлений. У больных с комбинацией различных проявлений АС и с более высокой клинической активностью заболевания отмечались более высокие уровни изучаемых маркеров воспаления. Наиболее чувствительным маркером клинической активности АС является vCRP, так как он (в отличие от САБ и ММП-3) был повышен у всех пациентов с активным АС, в том числе у 5 больных с нормальными значениями СОЭ и СРБ.

Отдельно проводилось сопоставление изучаемых лабораторных показателей у больных АС до и после применения трех инфузий инфликсимаба. Проведение повторной оценки после третьей инфузии обосновывалось тем, что у большинства больных АС максимальный клинический эффект, как правило, отмечается именно на этом этапе лечения. Действительно, значительное клиническое улучшение (эффект по критериям ASAS $\geq 50\%$) после проведения трех инфузий инфликсимаба наблюдалось у преобладающего большинства больных (n = 33, 94%). Установлено статистически значимое снижение всех трех анализируемых показателей воспаления ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) (табл. 4).

Оценка динамики изучаемых маркеров воспаления у пациентов после трех инфузий инфликсимаба показала, что более чем в половине случаев произошла нормализация этих показателей. Так, значения vCRP достигли нормы у 25 (71%) из 35 больных с исходно повышенными значениями, САБ – у 21 (66%) из 32 больных с исходно повышенными значениями, ММП-3 – у 18 (82%) из 22 больных с исходно повышенными значениями.

Динамика изучавшихся показателей у больных АС с исходно повышенными значениями на фоне терапии инфликсимабом в сопоставлении с контролем представлена на рисунках 1, 2 и 3.

У 12 (34%) больных (10 мужчин и 2 женщины) после трех инфузий инфликсимаба изучаемые показатели хотя и существенно снизились, но не достигли нормальных значений. У 5 из этих больных длительность болезни превышала 10 лет; у 11 пациентов в клинической картине преобладал периферический артрит, и двое из них получали терапию метилпреднизолоном; один пациент страдал ХПН, развившейся в связи с хроническим гломерулонефритом.

У 10 больных оставался повышенным уровень vCRP (медиана – 9,24 мг/л, крайние значения – 3,3 и 36,4 мг/л), у 11 больных – уровень САБ (медиана – 400,6 нг/мл, крайние значения – 161 и 600 нг/мл), еще у 4 больных – уровень ММП-3 (медиана – 31,3 нг/мл, крайние значения – 20,4 и 50 нг/мл), все 3 изучаемых маркера оставались повышенными у 4 больных. Только у одного из этих 12 больных после проведения трех инфузий инфликсимаба отсутствовал клинический эффект и отмечался повышенный показатель СОЭ, а у 11 больных было получено 70-процентное клиническое улучшение по критериям ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group), значительно снизилась клиническая активность (величина BASDAI составляла менее 15 единиц), нормализовались значения СРБ, а у 9 больных также нормализовалась СОЭ.

Исходно у этих 12 больных медианы уровней vCRP и ММП-3 (76,7 мг/л и 36,7 нг/мл соответственно) были достоверно выше, чем во всей группе больных (35,3 мг/л и 25 нг/мл соответственно; $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни). Несмотря на то что исследуемые показатели у 12 больных не достигли нормальных значений, было получено их достоверное снижение ($p < 0,005$, критерий Вилкоксона). У 2 из 4 больных, у которых все изучаемые показатели не достигли нормы, также отмечался повышенный показатель СОЭ, а в клинической картине преобладали явля-



ния периферического артрита. При этом значительное повышение (в 4 раза выше нормы) изучаемых маркеров воспаления сохранялось только у 3 из 12 больных, у остальных их увеличение было незначительным. В клинической картине у этих 3 больных преобладали симптомы периферического артрита, хотя на фоне терапии отмечалось достоверное снижение числа воспаленных суставов. У 3 из 4 пациентов, у которых все три изучаемых маркера не достигли нормы, суставы оставались воспаленными после трех инфузий, а в ходе дальнейшего лечения отмечалось более раннее снижение эффекта после инфузии; у четвертого пациента с преимущественным спондилитом обращал на себя внимание тот факт, что он никогда не лечился НПВП из-за противопоказания в связи с хроническим гломерулонефритом.

Среди тех больных ($n = 9$), у которых наблюдался значительный клинический эффект от лечения инфликсимабом (70% по ASAS), уровень вЧСРБ значительно снизился, но не достиг нормы. Уровень САБ не нормализовался у 10 больных с 70% эффектом, причем в трех случаях его уровень не изменился, а еще в трех – снизился умеренно, оставаясь выше нормы. Уровень ММП-3 не нормализовался у трех аналогичных больных, причем в двух случаях снизился ненамного, а в третьем случае – умеренно. У больного, для которого лечение инфликсимабом было признано клинически неэффективным (хотя уровень боли в позвоночнике и число воспаленных суставов заметно уменьшились), уровень вЧСРБ тем не менее снизился (причем значительно), а уровни САБ и ММП-3 не изменились и оставались высокими.

Все эти данные свидетельствуют о том, что среди трех изучавшихся лабораторных маркеров воспаления вЧСРБ является показателем, который наиболее точно отражает клиническую динамику, то есть наиболее чувствитель-

лен к изменениям клинического состояния больных. САБ и ММП-3 менее чувствительны, не всегда отражают явную положительную клиническую динамику и поэтому менее полезны в оценке активности болезни. Так как у преобладающего большинства больных после проведения трех инфузий инфликсимаба отмечался значительный клинический эффект (50-процентное и 70-процентное улучшение по критериям ASAS было достигнуто у 33 из 35 больных), проанализировать зависимость степени снижения изучаемых маркеров воспаления от степени выраженности клинического эффекта не представлялось возможным.

В отношении всех изучавшихся маркеров воспаления установлена статистически значимая умеренная корреляционная связь с клинической активностью АС (величиной BASDAI). Коэффициент корреляции Спирмена для СРБ составлял 0,59, для САБ – 0,74, для ММП-3 – 0,62 (рис. 4).

Обсуждение

У значительной части больных клинически активным анкилозирующим спондилитом традиционные лабораторные показатели активности воспаления (СОЭ и СРБ), определяемые обычными методами, остаются в пределах нормы. Это затрудняет объективизацию состояния больных и обосновывает целесообразность изучения при АС других лабораторных маркеров воспаления. В данной работе проведено изучение уровней ММП-3, САБ и вЧСРБ в сыворотках 35 больных АС и 51 здорового человека. При этом было выявлено исходное повышение значения всех изучаемых маркеров воспаления у больных АС, причем у большинства пациентов они были повышены значительно, что совпадало с высокой клинической активностью заболевания до лечения (исходно индекс активности BASDAI у всех больных был выше 40 единиц, однако не у всех больных уровни СОЭ и

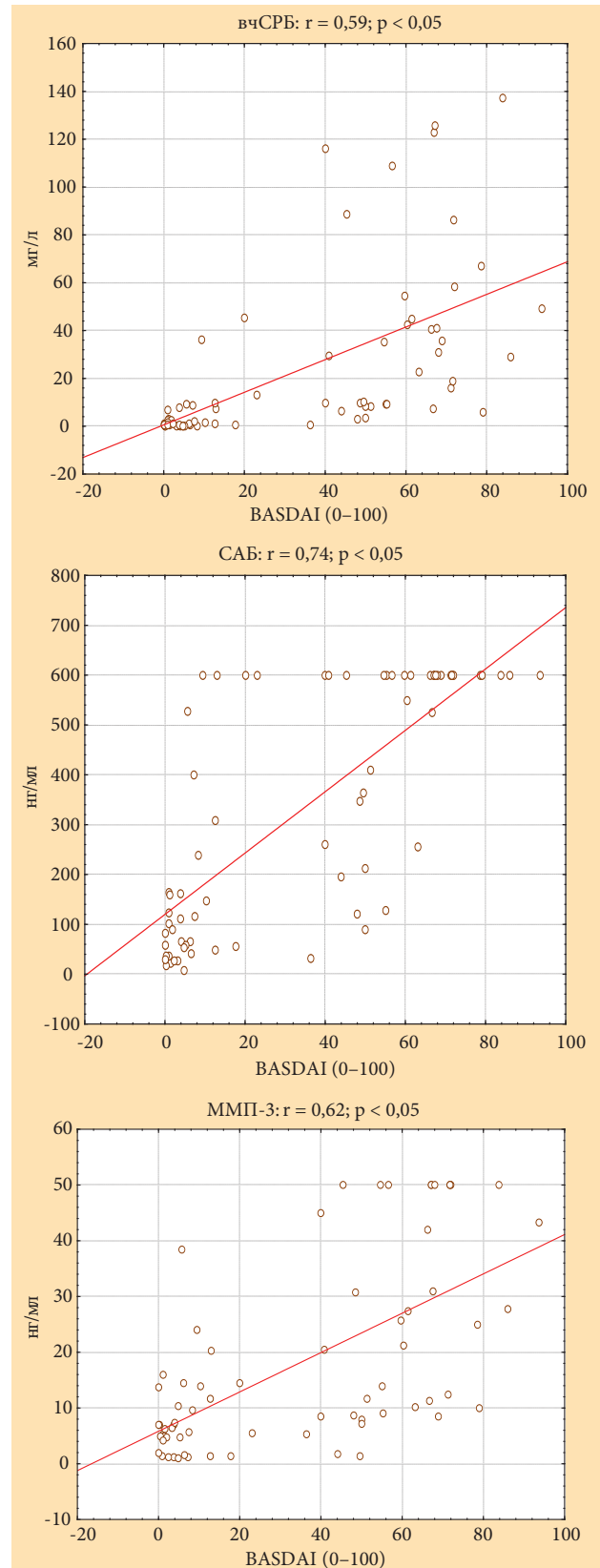


Рис. 4. Корреляция лабораторных маркеров воспаления (вЧСРБ, САБ, ММП-3) с клинической активностью АС



СРБ были выше нормы). В работе С.Н. Chen и соавт., так же как и в нашем исследовании, было показано, что ММП-3 более точно отражает активность АС, чем СОЭ и СРБ [8]. Похожие данные получены С. Yang у пациентов с АС, у которых до начала терапии ингибиторами ФНО-альфа уровень ММП-3 коррелировал с величиной BASDAI, но не коррелировал со значениями СОЭ и СРБ, и при этом более высокий уровень ММП-3 отмечался у больных с высокой активностью болезни [9].

В нашем исследовании повышение уровня вЧСРБ было выявлено в 100% случаев, САБ – в 91%, а ММП-3 – в 71%. При этом у 5 (14%) больных наблюдались нормальные значения СОЭ и СРБ, тогда как вЧСРБ оказался повышенным у одного из этих больных в 2 раза, у двух – в 3 раза, а еще у двух больных – более чем в 10 раз по сравнению с ВГН, что свидетельствует о его высокой чувствительности (медиана BASDAI у этих больных составляла 60 единиц, что отражает очень высокую активность АС). Менее чувствительными маркерами являются САБ (он был повышен у 4 из этих больных) и ММП-3 (был повышен только у 2 больных с нормальными СОЭ и СРБ). При сопоставлении уровня изучаемых лабораторных маркеров с клинической симптоматикой было установлено, что средние уровни вЧСРБ, САБ и ММП-3 у больных с преимущественным поражением позвоночника были достоверно ниже, чем у больных АС с периферическим артритом или энтезитом. Аналогичные результаты в отношении вЧСРБ были выявлены в работах А. Spoorenberg и соавт. [6] и М. Dougados и соавт. [5]. В работе В. Vandooren и соавт. установлено, что активность ММП-3 в большей мере отражает наличие синовиита периферических суставов при АС [10]. Подобных результатов в отношении САБ в имеющейся в настоящее время литературе не получено.

При сопоставлении активности данных маркеров воспаления с клинической активностью АС было выявлено, что уровень САБ был достоверно выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания (BASDAI \geq 60 в сравнении с BASDAI $<$ 60 ($p = 0,011$, критерий Манна – Уитни)), уровни вЧСРБ и ММП-3 были также выше у больных с более высокой клинической активностью заболевания, различия были близки к статистически значимым ($p = 0,051$, $p = 0,053$ соответственно, критерий Манна – Уитни). Полученные нами данные подтверждают результаты работ М. Ward и соавт., где было показано, что уровень САБ сильнее коррелирует с величиной индекса BASDAI, чем с лабораторными показателями активности АС [7], а в работе U. Lange и соавт. у 72 больных АС была выявлена высокая корреляция между уровнем САБ в сыворотке и клинической активностью АС, оценивавшейся на основании индекса BASDAI [11]. Эти результаты демонстрируют перспективность изучения роли САБ в качестве лабораторного маркера активности АС. К. Yildirim и соавт. выявили высокую корреляцию между уровнем вЧСРБ и BASDAI и показали, что вЧСРБ является лучшим лабораторным маркером активности АС, чем СОЭ и другие острофазовые показатели, такие как гаптоглобин и β 2-микроглобулин [12].

На фоне терапии инфликсимабом после проведения трех инфузий препарата, когда у большинства больных АС наблюдался максимальный клинический эффект (эффект по критериям ASAS \geq 50% был получен у 33 (94%) больных), отмечалось статистически значимое снижение всех трех анализировавшихся показателей воспаления ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), причем значения вЧСРБ достигли нормы у 25 (71%) из 35 больных с исходно повышенными значениями, САБ – у 21 (66%) из 32 больных с исходно повышен-

ными значениями, ММП-3 – у 18 (82%) из 22 больных с исходно повышенными значениями показателя. Подобные результаты получены в работах W. Maksymowycz и соавт., где было установлено существенное снижение уровня ММП-3 (а также ММП-1) на фоне успешной терапии инфликсимабом (к 14-й неделе), хотя при лечении этанерцептом снижения активности этого фермента не наблюдалось [13, 14]. В исследовании J. Braun и соавт. также выявлено достоверное снижение уровня вЧСРБ на фоне терапии инфликсимабом [15]. Специальных исследований активности САБ на фоне терапии анти-ФНО-альфа, как нам известно, не проводилось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дальнейшее изучение возможностей применения лабораторных маркеров воспаления, таких как ММП-3, САБ и вЧСРБ, для объективизации активности АС и оценки эффективности терапии является весьма перспективным. Исследование этих маркеров целесообразно у больных АС с различными клиническими проявлениями (в первую очередь спондилитом и артритами периферических суставов).

Терапия инфликсимабом привела к снижению или нормализации значений вЧСРБ, САБ и ММП-3 у большинства больных АС в нашем исследовании. Неполная положительная динамика изучавшихся маркеров воспаления отмечалась у больных с преобладанием в клинической картине периферического артрита (у 11 больных с периферическим артритом среднее число воспаленных суставов исходно составляло 5, после трех инфузий – 1,3 сустава, средняя интенсивность боли в суставах по 100-миллиметровой ВАШ исходно составляла 63 мм, после трех инфузий – 16 мм). ВЧСРБ является показателем, который наиболее точно отражает клиническую динамику у больных на фоне терапии инфликсимабом. ☺



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



На правах рекламы

РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызвать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больному следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Часть (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз, лимфоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, анорексия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периферический отек, эозинофилия/гематоз, гипертензия, гипотензия, обморок, отеки, тромбоз/флебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хелиит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорейная дерматит, сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пилеонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 – <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживая. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

04-2013-RMC-04-2011-RUS-016-JA





Литература

16. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R. et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77. № 10. P. 1044–1052.
17. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 1. P. 58–64.
18. Breijawi N., Eckardt A., Pitton MB. et al. Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip // Eur. Surg. Res. 2009. Vol. 42. № 1. P. 1–10.
19. Bischoff H.A., Stahelin H.B., Urscheler N. et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999. Vol. 80. № 1. P. 54–58.
20. Bischoff H.A., Conzelmann M., Lindemann D. et al. Self-reported exercise before age 40: influence on quantitative skeletal ultrasound and fall risk in the elderly // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2001. Vol. 82. № 6. P. 801–806.
21. Scharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis + rheuma. 2003. Vol. 23. P. 268–274.
22. Hein G., Oelzner P. Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings – hypotheses – consequences // Z. Rheumatol. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. 28–32.
23. Vandooren B., Kruithof E., Yu D.T. et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondylarthropathy // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 5. P. 691–699.
24. Lange U., Boss B., Teichmann J. et al. Serum amyloid A – an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. 2000. Vol. 19. № 4. P. 119–122.
25. Yildirim K., Erdal A., Karatay S. et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis // South Med. J. 2004. Vol. 97. № 4. P. 350–353.
26. Maksymowych W.P., Poole A.R., Hiebert L. et al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32. № 10. P. 1911–1917.
27. Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Lambert R.G. et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 5. P. 959–965.
28. Braun J., Xiang J., Brandt J. et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. i85–i89.

**О.А. РУМЯНЦЕВА, А.Г. БОЧКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА,
А.А. НОВИКОВ, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Н.В. БУНЧУК**
Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные
маркеры воспаления у больных анкилозирующим
спондилитом

1. O'Shea F., Salonen D., Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 1. P. 5–7.
2. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. iii8–iii18.
3. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9313. P. 1187–1193.
4. Stone M.A., Payne U., Pacheco-Tena C. et al. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. № 1. P. 84–87.
5. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 26. № 4. P. 971–974.
6. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. 1999. Vol. 2. № 4. P. 980–984.
7. Ward M.M. Outcomes in ankylosing spondylitis: what makes the assessment of treatment effects in ankylosing spondylitis different? // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. Suppl. 3. P. iii25–iii28.
8. Chen C.H., Lin K.C., Yu D.T. et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity // Rheumatology (Oxford). 2006. Vol. 45. № 4. P. 414–420.
9. Yang C., Gu J., Rihl M. et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease ac-

Н.В. ЯРЫГИН, О.К. ШАКЛЫЧЕВ, Е.И. КАРАМЫШЕВА
Диагностика эффективности консервативного лечения
артрозо-артритов препаратом Артра

1. Волков М.В., Дедова В.Д. Детская ортопедия. М.: Медицина, 1972. 220 с.
2. Загородний Н.В. и др. Эндопротезирование крупных суставов человека: Учебное пособие. М.: ИПК РУДН, 2008. 134 с.
3. Зоря В.И., Паршиков М.В., Скобцов М.И., Попов А.В. Способы удлиняющей остеотомии бедренной кости при заболеваниях тазобедренного сустава у подростков и взрослых // Удлинение конечностей и замещение дефектов костей. Материалы докладов первой международной, пятой республиканской конференции травматологов-ортопедов Крыма «Крымские вечера». Ялта, 1996. С. 41–42.
4. Никулин В.В., Колобов С.В., Ярыгин Н.В. и др. Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе деформирующих артрозов крупных суставов // Сб. материалов 13-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: тез. докл. М., 2006. С. 430–431.
5. Шаклычев О.К., Кочкаров Э.Д., Назаров Р.А., Бегенчева М.И. Консервативное лечение врожденного вывиха бедра у детей // Материалы научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 8-й годовщине Независимости Туркменистана. Ашхабад, 1999. С. 7.
6. Чичасова Н.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза // РМЖ. 2003. Т. 11. № 23. С. 1277–1279.
7. Ярыгин Н.В., Сарвин А.Г., Малухов З.Х. и др. Диагностика стадии коксартроза на основании уровня цитокинов в крови и синовиальной жидкости // Материалы международной Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». М., 2008. С. 192.