



НИИ
ревматологии
РАМН,
Москва

Возможно ли предотвратить прогрессирование ревматоидного артрита у впервые заболевших?

К. м. н. Е.Л. ЛУЧИХИНА

В статье представлена современная концепция раннего недифференцированного артрита. Дана характеристика клинической картины и прогноза при этом состоянии, изложены международные рекомендации по ведению пациентов. Приведены данные российских и международных исследований, посвященных предотвращению развития ревматоидного артрита у пациентов с недифференцированным артритом. Показано, что эффективными в этом отношении препаратами могут считаться метотрексат и абатацепт.

В последние годы стало общепринятым трактовать ранний артрит как собирательное понятие, объединяющее целый ряд состояний, подозрительных на развитие хронического воспалительного заболевания суставов. К патологиям этой группы в первую очередь относят ранний ревматоидный артрит (РА) – заболевание, встречающееся с наиболее высокой частотой и имеющее большое медицинское и социально-экономическое значение в связи с тяжестью и сложным иммунопатогенезом [1–3]. При этом впервые возникающая у многих пациентов симптоматика не соответствует диагностическим критериям РА, предложенным в 1987 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) [4] или в 2010 г. Американской коллегией ревматологов совместно с Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR) [5], как, впрочем, и критериям других забо-

леваний (аниклозирующий спондилит, псориатический артрит и др.). В данной связи состояние, характеризующееся воспалительным поражением (артритом) одного или более суставов, которое на момент обследования не может быть отнесено к определенной нозологической форме, обычно обозначается как так называемый недифференцированный артрит (НДА).

По оценке различных авторов [6–11], НДА встречается в среднем у каждого третьего пациента с впервые возникшим артритом. Различия между когортами больных объясняются отсутствием стандартизованного подхода к критериям отбора пациентов, длительностью заболевания к моменту первичного обследования и другими факторами. С теоретической точки зрения, обосновано утверждение Annette H.M. van der Helm-van Mil и соавт. [12], что в ревматологической практике

большинство первичных пациентов (при достаточно раннем обследовании) могут быть отнесены к группе с НДА.

НДА может иметь множество клинических вариантов, среди которых в качестве основных описаны следующие [13]:

- олигоартрит крупных суставов;
- асимметричный артрит суставов кисти;
- серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) олигоартрит суставов кистей;
- нестойкий полиартрит.

Предложено несколько теоретических схем развития РА через фазу НДА [11, 14, 15], согласно которым иммунопатологические процессы при раннем артрите проходят несколько этапов развития в соответствии со стадиями формирования клинической картины болезни. При этом на каждом этапе генетические факторы должны сочетаться с воздействием гипотетических факторов внешней среды. Эти схемы объясняют возможность как типичного, так и атипичного (в виде НДА) дебюта болезни, а также формирование клинической гетерогенности патологии.

Поскольку клиническую картину хронического артрита нельзя охарактеризовать как сформировавшуюся, что, очевидно, является отражением неполного включения характерных для развернутой стадии РА иммунопатологических механизмов, ряд авторов отмечали склонность НДА к развитию спон-



таных ремиссий [6, 11]. Однако в целом это не означает, что у большинства больных НДА прогноз благоприятен. Другие авторы [7–10] особо подчеркивают: НДА является достаточно серьезным состоянием, которое в течение 1 года выливается в достоверный РА в среднем у одной трети больных.

Российские исследователи, основываясь на данных наблюдения за большой когортой больных [9] в рамках программы «Ранний артрит: диагностика, исход, критерии, активное лечение» (РАДИКАЛ), продемонстрировали: из 366 больных с воспалительным поражением суставов и давностью болезни до 1 года только у 57,9% мог быть сразу установлен диагноз РА, 36,3% были классифицированы как имеющие НДА, и только 5,7% при первичном обследовании были поставлены другие диагнозы. Через 12 месяцев диагноз РА был установлен у 33,1% больных с НДА, что подтверждает данные зарубежных исследователей, засвидетельствовавших серьезность прогноза при НДА.

Больные с НДА требуют активного наблюдения. Зачастую для уточнения нозологической формы необходимо многомесячное наблюдение и многократные повторные обследования в динамике, поскольку верификация диагноза по современным представлениям является основой для грамотного обоснования патогенетической терапии.

Важнейшим моментом при НДА является определение антицитруллиновых антител, в частности антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) преимущественно у больных, серонегативных по РФ. На ранней стадии заболевания данный тест чувствительнее и специфичнее РФ и может использоваться для прогнозирования развития персистирующего артрита у больных НДА [16–19]. Наличие антицитруллиновых антител, особенно при их высоком уровне в сыворотке крови, считается одним из важнейших факторов, определяющих тяжесть и неблагоприятный прогноз у больных НДА.

В то же время ни один отдельный взятый показатель не дает воз-

можность точно предсказать развитие РА у больных НДА [8, 9, 15]. Предложены специальные критерии (prediction rule – «решающее правило»), позволяющие предсказать развитие при НДА «настоящего» РА путем подсчета суммы баллов [12]. Эта методика успешно апробирована за рубежом [20] и в нашей стране [21], опыт ее применения использован при создании последней версии классификационных критериев РА [5].

Наблюдения за пациентами с НДА привели специальный комитет Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) к необходимости постулировать: в случае выявления у пациента признаков (факторов риска) формирования персистирующего воспалительного заболевания суставов с тенденцией к деструктивному поражению, даже если больной не соответствует классификационным критериям РА, ревматолог должен рассмотреть вопрос о назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [22]. Таким образом, больные НДА с признаками хронизации и структурных нарушений фактически предлагается вести как больных с ранним РА.

Это положение обосновано клиническими наблюдениями и теоретическими соображениями, позволяющими считать возможным развитие лекарственно индуцированной ремиссии у больных НДА, что будет равнозначно отсрочке или даже предотвращению развития типичного РА.

Поиск оптимальной схемы лечения пациентов с НДА ведется в течение нескольких последних лет. Как правило, лечение впервые возникшего артрита начинают с назначения симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В России осуществлено многоцентровое открытое исследование в условиях поликлинической практики [23] с участием более чем 200 пациентов с впервые возникшим артритом. В рамках данной работы проводилась четырехнедельная терапия средними и высокими дозами НПВП (диклофенак и нимесу-

лид) с целью исследовать возможности контроля над симптоматикой и индукции ремиссии. Несмотря на вполне удовлетворительный симптоматический эффект, полное купирование симптоматики наблюдалось лишь в единичных случаях и скорее может быть объяснено хорошо известным фактом развития спонтанной ремиссии у больных НДА. Таким образом, наше исследование доказало, что НПВП не обладают индуцирующим ремиссию эффектом при НДА (так же как при РА).

Применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) при раннем РА всегда вызывало значительный интерес, поскольку хорошо известен мощный противовоспалительный эффект и возможность определенного базисного действия ГК. Международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SAVE (Stop Arthritis Very Early), в котором также принимали участие российские ревматологи (НИИР РАМН), было посвящено предотвращению развития РА у больных НДА с длительностью симптоматики до 12 недель с помощью болюсного введения высокой дозы пролонгированного глюкокортикоидного препарата (метилпреднизолон-депо 120 мг). В исследование было включено 383 больных из 40 исследовательских центров [24]. В отношении достижения клинической ремиссии, развития РА (по критериям ACR (1987)), потребности в назначении БПВП группы, получавшие активный препарат и плацебо, достоверно не различались. Исследование SAVE показало, что монотерапия ГК при однократном введении высокой дозы не дает возможности контролировать развитие симптоматики хронического артрита при НДА.

В настоящее время все национальные и международные организации ревматологов в качестве «золотого стандарта» лечения РА признают метотрексат (MTX) [25]. Однако в случае неуточненного диагноза (НДА) врачи нередко избегают назначать этот серьезный иммуносупрессивный препарат из-за опасения, что это будет сложно



Ранний ревматоидный артрит

Данные исследования PROMPT

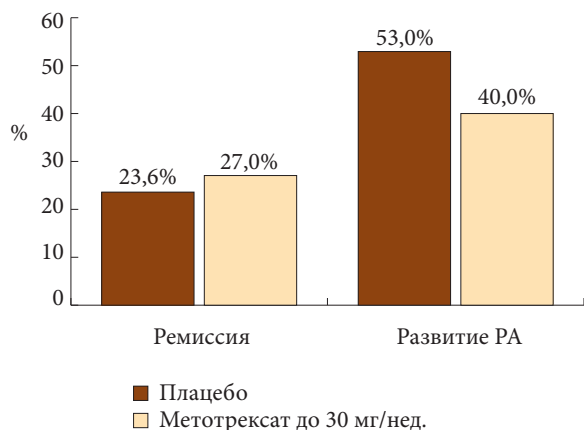


Рис. 1. Ранняя терапия метотрексатом снижает частоту развития ревматоидного артрита* у больных недифференцированным артритом / вероятным ревматоидным артритом

* По критериям ACR (1987)

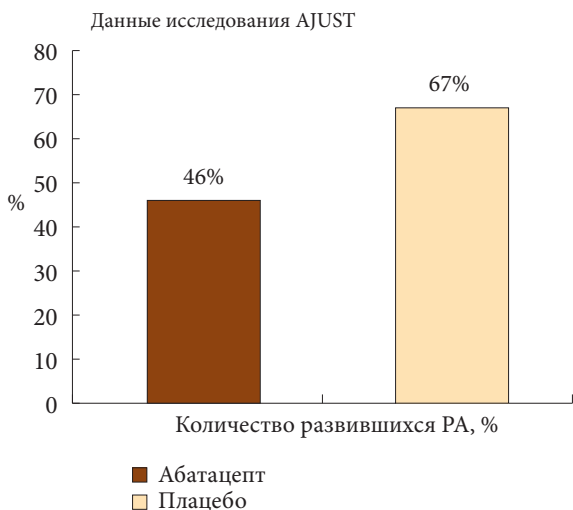


Рис. 2. Ранняя терапия абатацептом снижает частоту развития ревматоидного артрита* у больных недифференцированным артритом

* По критериям ACR (1987)

обосновать. В то же время, как уже говорилось выше, существуют рекомендации EULAR [22], согласно которым возможно назначение БПВП пациентам, симптоматика которых еще не соответствует классификационным критериям РА. Кроме того, согласно современной отечественной классификации

РА (2007), больные НДА с наличием факторов риска развития РА могут рассматриваться как пациенты с «вероятным РА» [26].

Серьезным аргументом в пользу назначения МТ на самых ранних стадиях развития заболевания стало исследование PROMPT (The PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [27]. В этом рандомизированном исследовании 110 больным с «вероятным» РА с длительностью болезни с момента появления симптоматики не более 2 лет назначались: МТХ (в начальной дозе 15 мг в неделю с постепенным повышением до 30 мг в неделю) (n = 55) или плацебо (n = 55). Длительность лечения составляла 12 месяцев, после чего МТХ (либо плацебо) отменялись, и пациенты наблюдались до 30 месяцев.

В исследовании PROMPT было показано (рис. 1), что среди получавших МТХ развили РА 22 из 55 больных (40%), в то время как среди получавших плацебо – 29 из 55 (53%). При этом в группе МТХ появление типичной для РА симптоматики происходило позже (p = 0,04), и у меньшего количества пациентов было отмечено рентгенологическое ухудшение (p = 0,046). Таким образом, раннее назначение метотрексата в дозе 15–30 мг в неделю может замедлять развитие РА, включая рентгенологическое прогрессирование.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) весьма привлекательны в отношении индукции ремиссии и abortивного течения РА на ранней стадии, поскольку вызывают быстрое и стойкое клиническое улучшение. В маленькой группе пациентов (n = 17) была проведена попытка применения инфликсимаба при НДА [28]. Результаты показали отчетливое кратковременное улучшение, однако наблюдение в течение 52 недель не продемонстрировало достоверного снижения числа больных, развивших РА, по сравнению с плацебо.

Препарат абатацепт (АВА) обладает уникальным механизмом действия, являясь ингибитором стимуляции Т-лимфоцитов, то есть потенциально может обрывать начальный этап развития иммуно-

спалительного процесса. В связи с этим очевиден большой интерес к АВА, который продемонстрировал высокую эффективность при РА у пациентов с ранним артритом. Интересные результаты были продемонстрированы при использовании АВА у больных НДА в рандомизированном исследовании ADJUST [29], куда было включено 56 больных с синовитом ≥ 2 сустава, длительностью менее 18 месяцев и положительным тестом на АЦЦП (то есть с высоким риском развития РА). Больным проводился шестимесячный курс АВА или плацебо, после чего пациенты наблюдались до двух лет. К 12 месяцам наблюдения частота развития симптоматики РА (по критериям ACR (1987)) была более чем на 20% ниже (46,2%), чем у получавших плацебо (66,7%) (рис. 2), а рентгенологическое прогрессирование было существенно менее выраженным. Назначение АВА ассоциировалось с развитием клинической ремиссии: через 6 мес. 71,4% больных, получавших АВА, против 35% на плацебо достигли состояния клинической ремиссии. Через 12 месяцев (после отмены АВА) в ремиссии оставались 47,4% пациентов, получавших активный препарат, против 38,5% на плацебо. Что касается клинической картины, через 6 месяцев 62,5% больных, получавших АВА, не имели припухших и болезненных суставов против 14,3% на плацебо; через 12 месяцев (после отмены АВА) соотношение изменилось до 30% без припухших и болезненных суставов на АВА против 14,3% на плацебо.

Рано начатая адекватная терапия метотрексатом и абатацептом продемонстрировала, что лечение может способствовать замедлению развития симптоматики хронического артрита, предотвращая у ряда пациентов прогрессирование из недифференцированного артрита в достоверный ревматоидный артрит. Эти результаты являются весьма многообещающими, поскольку потенциально открывают дорогу для развития нового направления – медикаментозной профилактики хронических воспалительных ревматических заболеваний. ☺

Литература →
С. 87