

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

**В последние годы в лечении ревматоидного артрита наблюдается значительный прогресс. Были сформулированы новые цели терапии – достижение ремиссии при раннем ревматоидном артите и низкой активности заболевания при длительном его течении. Эти принципы нашли отражение в международной программе Treat to target («Лечение до достижения цели»), которую поддержала и Россия. О современной концепции терапии, проблемах и достижениях в лечении одного из самых тяжелых заболеваний человека мы беседуем с заместителем директора по научной работе ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН доктором медицинских наук Дмитрием Евгеньевичем Каратеевым.**



**– Дмитрий Евгеньевич, почему, несмотря на бурное развитие фармакологии и появление новых методов лечения, ревматоидный артрит до сих пор остается одной из самых сложных проблем медицины?**

– По всей вероятности, проблема лечения ревматоидного артрита вряд ли будет решена в ближайшие 10 лет. Ревматоидный артрит (РА) – это хроническая болезнь, причина которой до конца неизвестна, как и у большинства других аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний. Нужно сказать, что большого прорыва в изучении этиологии РА нет. Исследования ведутся до сих пор, но единого этиологического фактора пока не найдено. Известно, что существует наследственная предрасположенность к РА, в которой задействованы гены комплекса гистосовместимости, но это не определяет полностью вероятность развития РА.

Безусловно, в последние годы в лечении ревматоидного артрита наблюдается большой прогресс, однако говорить о возможности полного излечения пока рано. Есть пациенты, у которых после длительной терапии удается достичь состояния т. н. безлекарственной ремиссии. Но нельзя предсказать, сколько времени продлится эта ремиссия без лечения – у некоторых больных это может быть год, а у кого-то и несколько лет. К сожалению, РА рецидивирует – иногда после

5 или 10 лет ремиссии. Более того, далеко не у каждого пациента можно добиться такого результата, чтобы ремиссия сохранялась в течение длительного времени после отмены лекарств. В онкологии, например, если больному удалили опухоль, отсутствуют метастазы, то после 5 лет наблюдения болезнь обычно считается излеченной. С лечением ревматоидного артрита ситуация иная, поэтому мы не говорим о полном излечении, а называем отсутствие симптоматики заболевания ремиссией – как бы прерыванием болезни на какое-то время.

#### **– Можно ли предсказать течение заболевания?**

– Было проведено множество масштабных исследований, посвященных этой проблеме, как в России, так и за рубежом. В результате выяснилось, что факторами, определяющими течение и прогрессирование ревматоидного артрита, являются степень активности заболевания (выраженность воспалительного процесса), наличие некоторых иммунологических маркеров и структурных изменений в суставах на ранней стадии. Они позволяют предсказать тот или иной вариант течения болезни уже в самом начале заболевания.

#### **– Какие показатели при этом используют?**

– Активность болезни оценивается как по клиническим, так и по лабораторным показателям. Существуют специальные индексы оценки активности – индексы DAS28, SDAI, CDAI, который сейчас активно внедряется. Используя их, можно с определенной точностью оценить, насколько выражен воспалительный процесс. Среди лабораторных показателей наиболее важным является С-реактивный белок, высокий уровень которого в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о том, что сохраняется активное воспаление. Пациенту с впервые выявленным РА проводят также иммuno-логическое тестирование на ревматоидный фактор и анти-цитруллиновые антитела (АЦА). Последний тест стал внедряться относительно недавно, около 10 лет назад. АЦА – очень специфичный для РА признак, который четко коррелирует со степенью тяжести заболевания. Если уровень АЦА высокий – прогноз неблагоприятный, и такому пациенту требуется более активное лечение. Мы проводили исследование, в котором наблюдали больных с РА в течение 2 лет. На фоне одинаковой терапии у пациентов с положительным

тестом на АЦА быстрее развивались деструктивные изменения в суставах по сравнению с теми, у кого этот тест был отрицательным.

Исключительно важное значение имеет выявление ранних структурных повреждений в суставах. Для РА характерно раннее развитие эрозивного процесса и ярко выраженное пролиферативное воспаление в суставе. МРТ или УЗИ суставов (в отличие от рентгенологического метода) позволяет обнаружить структурные изменения на самой ранней стадии болезни, даже если человек болеет буквально несколько дней.

**– Какие изменения можно обнаружить с помощью этих методов?**

– На УЗИ можно увидеть активацию капиллярного кровотока в местах, где формируется пролиферативное воспаление. Следовательно, эти участки наиболее вероятно станут местом появления деструктивных изменений хрящевой и костной ткани. Кроме того, можно выявить эрозию суставной поверхности (при агрессивном течении такое возможно уже на первых неделях болезни) и даже оценить глубину ремиссии заболевания по наличию или отсутствию признаков воспаления в глубине сустава. МРТ позволяет обнаружить отек костного мозга, который также считается маркером деструкции. Таким образом, эти исследования дополняют друг друга. К сожалению, существует определенная проблема, связанная с тем, что в России ультразвуковая диагностика (УЗД) – это отдельная специальность. Для верификации диагноза ревматологи вынуждены направлять больного к специалисту УЗД, который сам при этом не осматривает суставы. Но определить, сохраняется ли остаточный синовит на фоне клинического улучшения, и принять решение о коррекции дозы препарата может только ревматолог. В большинстве стран ревматологам разрешается пройти краткосрочную специализацию по ультразвуковой диагностике и самостоятельно проводить УЗИ суставов. В условиях же нашей практики это невозможно, мешают бюрократические препоны.

**– А какова в целом ситуация с диагностикой ревматоидного артрита?**

– В больших городах (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль и др.), где есть крупные ревматологические центры, оснащенные современным оборудованием и в которых работают высококвалифицированные специалисты, диагноз может быть поставлен быстро, после первого визита к ревматологу. На периферии, где врачей-ревматологов катастрофически не хватает и диагностикой часто занимаются врачи других специальностей, ситуация намного сложнее. Поэтому в среднем по стране в течение первого полугода диагноз РА ставится только 18% пациентов.

Заболевание очень разнородно по своей клинической картине. Есть пациенты с типичной клинической картиной ревматоидного артрита, у которых иммунологические тесты отрицательные. Встречается и противоположная ситуация – отсутствие типичной симптоматики при положительных тестах на ревматоидный фактор и АЦА. В 30–40% случаев

клиническая картина нетипична. Это может быть неспецифический артрит отдельных суставов, который можно спутать с последствиями травмы, другими ревматическими заболеваниями, с осложнениями инфекционных болезней. Хорошо известно, например, что при вирусных инфекциях могут возникать боли в суставах, припухание и т. д. Таким образом, врач может обнаружить признаки воспаления в суставах, но при этом неочевидно, к какой нозологической форме относится заболевание, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ревматическими или неревматическими заболеваниями.

Еще в 2002 г. Европейская антиревматическая лига опубликовала специальные критерии отбора пациентов для консультации ревматолога с подозрением на РА. Они очень просты, это всего 3 симптома – припухлость трех или более суставов (в новых критериях – достаточно припухлости одного сустава), утренняя скованность длительностью более получаса и положительный симптом бокового сжатия кистей и стоп (при этом возникает боль, которая довольно редко встречается при других состояниях).

Проблема диагностики РА усложняется тем, что пациенты не сразу обращаются к ревматологу. К сожалению, ревматолог очень дефицитная специальность в нашей стране: сегодня в России около 1,5 тыс. специалистов при населении 140 млн (1 специалист на 100 тыс. человек). К тому же ревматологи в регионах получают существенно меньшую зарплату, чем врачи общей практики, поэтому популярность этой специальности невысока. Квалифицированная ревматологическая помощь сосредоточена преимущественно в крупных центрах – в Москве, Санкт-Петербурге, Ярославле, Екатеринбурге, Саратове, Новосибирске. Заболевшему человеку бывает очень сложно попасть к ревматологу, и, как показывают исследования, в среднем от появления симптоматики до постановки диагноза РА проходит 2 года. При этом активную терапию полагается начинать в течение первых 3 мес. Поэтому задача состоит не только в укреплении ревматологической службы, но и в том, чтобы образовывать врачей других специальностей, ведь зачастую именно они первыми сталкиваются с этими больными.

**– Расскажите о современных принципах лечения ревматоидного артрита.**

– Основой лечения до сих пор остается т. н. базисная терапия, включающая применение синтетических препаратов – метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина и ряда других. В 80% случаев назначается метотрексат. Этот препарат хорошо известен, он используется в ревматологии уже более 30 лет. В последнее время в терапии метотрексатом произошли важные изменения. Во-первых, была доказана целесообразность применения более высоких доз препарата. Если раньше стартовую терапию начинали с 7,5 мг, а затем очень медленно повышали дозировку, то сегодня рекомендуется начинать с 10–15 мг и каждые 2 нед. повышать дозу до достижения оптимальной дозировки (от 20 до 30 мг в неделю). В России многие врачи почему-то до сих пор побаиваются лечить по такой схеме, хотя по сравнению с дозирова-

ками метотрексата, используемыми в онкологии (30 мг/сут, а в ряде случаев кратковременно 500–1 000 мг препарата в сутки), это совсем небольшие дозы. И в этом кроется большая проблема – ведь если пациент принимает менее 15 мг препарата в неделю, его можно считать недолеченным. При использовании более высоких доз эффект развивается гораздо быстрее – при одинаковой переносимости и безопасности терапии. Это очень важный факт, который был подтвержден в рамках исследования «РЕМАРКА» (российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артите), которое было начато в 2012 г. в Институте ревматологии и продолжается до сих пор.

**■ В последние годы в лечении ревматоидного артрита наблюдается большой прогресс, однако говорить о возможности полного излечения пока рано. Есть пациенты, у которых после длительной терапии удается достичь состояния т. н. безлекарственной ремиссии**

Второй важный шаг вперед – появление инъекционных форм метотрексата, предназначенных для лечения РА. Традиционно в ревматологии (в отличие от онкологии) метотрексат использовался только в таблетированной форме, ведь пациентам с РА требуется длительное многолетнее лечение, а делать еженедельно инъекции в вену на протяжении 10 лет чисто технически очень сложно. Сегодня появилась специальная лекарственная форма метотрексата для подкожного введения, и это привело к заметному увеличению эффективности терапии – как минимум на 5–10%.

В идеале лечение следует начинать в течение первых 3 мес. от начала болезни: как и любое другое заболевание, ревматоидный артрит гораздо эффективнее поддается терапии на ранней стадии. В это время можно достичь хорошего результата с помощью метотрексата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Если есть активное воспаление, используют локальное введение глюкокортикоидов в суставы (в небольших дозах). В целом такое лечение может быть весьма эффективным не менее чем у 50% пациентов. Однако следует сказать, что часть пациентов не переносит метотрексат. Кроме того, есть противопоказания к его применению, в первую очередь хронические заболевания легких. В этих случаях хорошей альтернативой метотрексату является лефлуномид. Препарат применяется в течение 20 лет и хорошо себя зарекомендовал. Основной схемой лечения считается прием 20 мг/сут, иногда доза может быть снижена до поддерживающей – 10 мг/сут. В клинических испытаниях было продемонстрировано, что лефлуномид не уступает метотрексату по эффективности и безопасности, а в некоторых случаях эффект развивается даже быстрее. В комбинации с ритуксимабом лефлуномид продемонстрировал лучшие результаты, чем метотрексат. В данном случае речь идет об ориги-

нальном препарате лефлуномида (Арава). Существует также несколько генериков лефлуномида, и, хотя сравнительные исследования не проводились, появляются сведения о том, что некоторые генерики Аравы хуже переносятся и дают недостаточный клинический эффект. Требуется дальнейшее наблюдение для уточнения достоверности этих сведений. На практике мы сталкиваемся с тем, что генерики зачастую не являются аналогичными оригинальному лекарственному средству. Хорошо известно, что биодоступность препарата зависит от множества различных факторов, например от состава наполнителя самой лекарственной формы и т. д. Компания-производитель может не соблюдать технологические стандарты при производстве препарата или менять количество и качество субстанций, я уже не говорю о возможной фальсификации в целом. Иногда в генериках содержится меньшее количество действующего вещества, чем полагается, а в некоторых его может не быть вообще. Поэтому необходим тщательный контроль безопасности и эффективности генериков.

У лефлуномида есть ряд преимуществ. В частности, он может действовать несколько быстрее, чем метотрексат, поэтому у ряда больных эффект развивается в течение 1,5–2 мес. (а не 2–3). Второй момент – лефлуномид в меньшей степени, чем метотрексат, влияет на легочную ткань, что позволяет применять его у пациентов с хроническими заболеваниями легких (конечно, с осторожностью). В свое время мы провели исследование по применению лефлуномида у больных с ранним РА. Средняя продолжительность заболевания составляла около 4 мес. В этой ситуации лефлуномид работал очень хорошо: примерно 45% пациентов достигли клинической ремиссии, которая сохранялась в течение длительного периода (несколько месяцев) после отмены препарата. Сегодня рекомендуют после получения хорошего эффекта проводить поддерживающий курс терапии с использованием более низкой дозы лефлуномида в течение нескольких лет. В рекомендациях Американской ревматологической ассоциации лефлуномид считается препаратом первого ряда, а в европейских и российских рекомендациях первое место занимает метотрексат, что обусловлено большей терапевтической широтой – наличием разных дозировок и способов введения, а также меньшей стоимостью лекарства.

Если же говорить о стратегии лечения РА, целью терапии является достижение клинической ремиссии, т. е. простого улучшения недостаточно. Чтобы получить высокие результаты, нужно ставить высокие цели. Основной принцип – ведение больного должно быть активным. Как минимум необходимо сразу же назначить дату следующего визита. Это несколько напоминает систему диспансеризации. В исследованиях было четко показано, что при такой активной схеме ведения пациентов эффект лечения заметно выше, чем в группах, где больных наблюдали по мере их обращения к ревматологу – на фоне одинаковой терапии.

#### **– А если терапия недостаточно эффективна?**

– Если больному недостаточно помогает стандартная терапия – метотрексат, лефлуномид, необходимо принять

решение о назначении комбинированного лечения. Существуют две конкурирующих схемы терапии. Первая – комбинация синтетических препаратов, например метотрексата и лефлуномида. Было показано, что такая комбинация обеспечивает существенное увеличение эффективности терапии у части пациентов по сравнению с монотерапией. Но при этом нередко возникает непереносимость, в первую очередь токсические реакции со стороны печени и системы кроветворения. Поэтому при использовании этой схемы необходим строгий контроль безопасности лечения. Чаще используют другую комбинацию – «метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин». Она хорошо переносится, но далеко не каждый пациент отвечает на такое лечение.

Существует еще один подход – комбинация метотрексата или (в случае невозможности его применения) лефлуномида с биологическими препаратами, в первую очередь из группы ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО). Это наиболее распространенная сегодня группа лекарств для лечения РА среди биологических препаратов. В России зарегистрировано 5 ингибиторов ФНО – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб и голимумаб. Эти препараты обладают целым рядом достоинств: хорошо сочетаются с метотрексатом, обеспечивают быстрый эффект, кроме того, они оказывают антидеструктивное действие, т. е. предотвращают развитие эрозии и других изменений в суставах. Однако есть и свои минусы, главный из которых заключается в том, что они являются иммуносупрессорами, т. е. подавляют иммунитет, или, выражаясь точнее, снижают активность иммунной системы, а это может стать причиной инфекционных осложнений.

- Можно ли сравнивать иммуносупрессивный эффект ингибиторов ФНО и синтетических препаратов?

– Частота инфекционных осложнений терапии ингибиторами ФНО выше, чем при монотерапии метотрексатом. Кроме того, ингибиторы ФНО обладают специфическим действием, например снижают сопротивляемость к туберкулезной инфекции. Поэтому всех пациентов, у которых планируется лечение ингибиторами ФНО, обязательно подвергают скринингу на туберкулез, и, если есть какие-то подозрения, терапию не назначают без дальнейшего обследования у фтизиатра. Другой немаловажный минус – стоимость препаратов, которая в десятки раз выше, чем у синтетических лекарств. Помимо ингибиторов ФНО, существуют биологические препараты других групп: блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт, антитело к рецепторам интерлейкина-6 тоцилизумаб, ритуксимаб, который представляет собой моноклональные антитела к В-лимфоцитам (изначально он применялся для лечения некоторых видов лимфом). Эти препараты менее опасны в отношении туберкулезной инфекции, но что касается банальных инфекций, они также небезупречны. В целом для достижения ремиссии назначение комбинированной терапии требуется 25–30% больных. И нужно помнить, что

такие комбинации в большей степени подавляют иммунитет.

**– Что нового появилось в лечении ревматоидного артрита за последние годы?**

– Одно из новых направлений в терапии РА – биоаналоги, или биосимиляры. Это препараты, которые являются подобиями (копиями) оригинальных биологических препаратов. Другое дело, что молекула моноклонального антитела очень сложна – в тысячу раз больше молекулы того же метотрексата, кроме того, эти препараты производятся биотехнологическим путем с использованием культур живых клеток, поэтому гарантировать получение абсолютной копии невозможно. Отличие может быть в белковом составе или структурной конфигурации молекулы. Нередко это сравнивают с производством вина из одного и того же сорта винограда на разных заводах или даже в разных бочках.

**– В России уже есть эти препараты?**

– В данный момент проходит регистрацию первый биоаналог инфликсимаба, созданный в Южной Корее и зарегистрированный там в 2012 г. В Европе и Белоруссии препарат был зарегистрирован в этом году. Возможно, к концу года это произойдет и в России.

**– Можно ли уже сейчас судить о результатах применения биосимиляров?**

Испытания биоаналога инфликсимаба в Корее продемонстрировали эффективность, близкую к оригинальному препарату. Однако к появлению подобных средств нужно относиться достаточно осторожно. Поскольку это очень большой сегмент рынка, во многих развивающихся странах, например в Южной Америке, биоаналоги уже широко применяются, хотя не проходили никакой аprobации. Есть сообщения о том, что они хуже переносятся и могут быть менее эффективными.

Еще одна опасность заключается в том, что оригинальный препарат может исчезнуть с рынка, как это произошло, например, в Белоруссии. В стране могут зарегистрировать несколько препаратов, но на региональном уровне будет закупаться один, причем самый дешевый. И даже если эффективность воспроизведенного препарата доказана, опыт его применения в мире минимальный. Поэтому очень важно, чтобы были приняты нормативные акты, регулирующие обращение этих лекарственных средств. В прошлом году специальной рабочей группой при Минздраве был разработан проект документа, регламентирующего регистрацию и обращение воспроизведенных биологических препаратов, однако он до сих пор не вступил в силу. При этом во многих странах – в Европейском союзе, США, Индии, Южной Америки – такие регламенты приняты, и это очень важно.

Второе принципиально новое направление в терапии ревматоидного артрита – группа синтетических молекулярных препаратов, которые по механизму действия подобны биологическим препаратам. Другими словами, они дейст-

вуют на те же самые цитокины, но несколько иным путем. Пока разработан один такой препарат – тофацитиниб, зарегистрированный в США, в России и некоторых других странах. Уже проведены масштабные клинические испытания до регистрации и получены хорошие результаты, но есть определенные вопросы по переносимости терапии, так что потребуется время, чтобы накопить опыт применения.

**■ В клинических испытаниях было продемонстрировано, что лефлуномид не уступает метотрексату по эффективности и безопасности, а в некоторых случаях эффект развивается даже быстрее.**

**В комбинации с ритуксимабом лефлуномид продемонстрировал лучшие результаты, чем метотрексат**

**– Несколько слов о персонифицированной терапии ревматоидного артрита...**

– В настоящий момент мы можем говорить о персонификации терапии не столько для конкретного больного, сколько для определенных групп пациентов. В первую очередь персонифицированный подход подразумевает поиск биологических маркеров ответа на лечение – иммунологических, генетических. Сегодня этой проблемой занимаются большие исследовательские группы, в ближайшее время планируется совместная российско-американская работа по картированию генома пациентов, страдающих РА. Если говорить о групповой персонификации, то мы можем выделить группу пациентов, которые изначально имеют плохой прогноз. Если у человека на ранней стадии РА обнаруживается высокий уровень АЦА, С-реактивного белка – это признаки плохого прогноза, к ним же можно отнести общую высокую воспалительную активность и раннее обнаружение признаков деструкции тканей суставов. Таким пациентам следует назначать большую дозу метотрексата. Затем в течение 3 мес. необходимо решить, нуждается пациент в переводе на биологическую терапию или нет.

Существуют определенные маркеры, которые позволяют предсказывать ответ на некоторые биологические препараты. Например, ритуксимаб преимущественно помогает тем, у кого обнаруживается высокий уровень ревматоидного фактора, а также иммуноглобулинов G в крови. Курение ассоциировано с плохим ответом на лечение, в т. ч. на ингибиторы ФНО. Кстати, курение способствует образованию АЦА (вернее, белков, к которым эти антитела появляются) и является фактором повышенного риска развития ревматоидного артрита, поэтому всем больным с РА рекомендуется бросить курить. Но в целом персонифицированная терапия – это, скорее, дело будущего, надеюсь, ближайшего.

**Беседовала Людмила Головина**