

ного изображения, мультислайдинг и стресс-эхо-рекомендация применения сканера Accuvix V10 в современных диагностических центрах и медицинских исследовательских институтах.

Область применения сканера **Accuvix V10** - это акушерство и гинекология, абдоминальные исследования и маммология, урология и кардиология, поверхностно расположенные орга-

ны и исследования сосудов, мускуло-скелетные исследования, а также транскраниальная доплерография у взрослых, педиатрия и неонатология.

Д.Г. Ахметзянов, И.И. Бехтеев,
С.А. Платонова – ООО «Дельрус-Саха»

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

М.Н. Петрова, О.Г. Маркова

ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕВМАТОЛОГИИ

УДК 616-085+615.065.1+615.21/26

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия, антицитокиновая терапия.

Keywords: autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthropathy, anticytokine therapy.

Хронические ревматические заболевания (РЗ) сопровождаются постоянной болью, скованностью в суставах, слабостью, нередко приводят к грубым нарушениям функции суставов, позвоночника, мышц, а также внутренних органов и систем. Это сказывается на дееспособности больного человека, он лишается возможности выполнять профессиональные функции и даже обслуживать себя в быту – он становится инвалидом.

Социальная значимость РЗ ежегодно возрастает как в большинстве стран мира, так и в России. В РФ ежегодно впервые регистрируется до 55 тыс. случаев воспалительных РЗ среди взрослых. Значительное превышение среднероссийских показателей по заболеваемости РЗ в следующих регионах. Республики: Дагестан, Башкортостан, Татарстан, Чувашия, Алтай, Саха (Якутия), Тыва; АО – Ямало-Ненецкий, Корякский, Чукотский, Коми-Пермяцкий, Курганская и Новгородская области.

Важность проблемы РЗ обусловлена потерями, которые тесно связаны с широкой распространенностью этих заболеваний, в большинстве случаев с их хроническим течением, приводящих к временной и стойкой потере трудоспособности, а также с преждевременной смертью ревматологического больного трудоспособного возраста. В

частности, быстрое наступление инвалидности при ревматоидном артрите – 50% больных становятся инвалидами 2-й или 1-й группы в течение первых 3 лет от момента постановки диагноза.

Причины ранней инвалидизации различны: изначально агрессивное течение болезни, отсутствие базисной терапии, игнорирование базисной терапии больными, самовольная её отмена больным или неграмотное изменение доз базисных средств. Немаловажной причиной является также отсутствие средств для приобретения лекарств, необходимых для поддержания стабилизации состояния. Нередко, к сожалению, позднее обращение к врачу с уже имеющимися признаками инвалидности. К сожалению, у многих больных РЗ лечение болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами начинают проводить с запозданием. При этом весь период от появления симптомов и начала терапии воспалительный процесс способствует развитию необратимых изменений в суставах.

По данным Городского ревматологического центра МУ «ЯГКБ», средний возраст больных с первичной инвалидизацией по ревматическим заболеваниям составляет $39,6 \pm 3,5$ лет.

В РС (Я) и г. Якутске очевидна тревожная ситуация по РЗ, что требует более пристального внимания Комитета здравоохранения и МЗ РС (Я). Серьезным индикатором ухудшения состояния здоровья населения является высокий уровень инвалидности по РЗ (до 45%).

Цель данной статьи – акцентиро-

вать внимание участковых терапевтов, ревматологов к проблеме ранней диагностики и своевременного назначения патогенетической терапии пациентам с ревматическими заболеваниями.

Аутоиммунные заболевания (от греч. autos — сам и лат. immunis — свободный от чего-либо), – это группа болезней, при которых происходит разрушение органов и тканей организма собственной иммунной системой, которая в норме призвана распознавать и уничтожать чужеродные структуры (бактерии, чужеродные белки, опухолевые клетки, трансплантированные ткани и прочее).

По механизму возникновения принято разделять несколько групп аутоиммунных заболеваний:

1) заболевания, развивающиеся в результате нарушения сосудисто-тканевых барьеров и высвобождения антигенов из физиологических тканей организма, например, мозга, щитовидной железы, хрусталика и др. Организм отвечает на эти антигены иммунной реакцией с активацией специфических Т-лимфоцитов и образованием антител;

2) заболевания, вызываемые собственными тканевыми компонентами организма, измененными под влиянием физических, химических, микробных, вирусных и других факторов. Собственные компоненты настолько изменяют свои свойства, что воспринимаются организмом как чужеродные;

3) заболевания, развивающиеся вследствие сродства собственных компонентов ткани с внешними ан-

ПЕТРОВА Милана Николаевна – к.м.н., доцент Медицинского института ЯГУ, mnpetrova@gmail.com; **МАРКОВА Ольга Гаврильевна** – зав. ГРЦ МУ «ЯГКБ», засл. врач РС(Я), гл. ревматолог МЗ РС(Я), р.т.43-24-53.

тигенами (экзоантигенами). При этих заболеваниях реакция, вызванная экзоантигеном, может быть направлена против собственной ткани;

4) заболевания, в основе которых лежат нарушения функции самой лимфоидной ткани, появление клеток, разрушающих собственные ткани организма. Такое нарушение иммунологического аппарата часто связано с генетическими особенностями организма, проявляющими свое действие под влиянием факторов внешней среды (травм, эмоциональных потрясений, химических веществ, радиации и прочее).

Следует отметить, что механизм развития большинства аутоиммунных заболеваний до конца не выяснен и требует дальнейшего изучения. Однако известно, что в развитии симптомов аутоиммунных заболеваний ключевую роль всегда играет воспаление, возникновение которого тесно связано с изменением баланса противовоспалительных и провоспалительных **цитокинов**, в том числе ФНО- α .

Цитокины – это специфические белки, с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять взаимодействие. Сегодня обнаружено более сотни различных цитокинов, которые принято условно разделять на провоспалительные (провоцирующие воспаление) и противовоспалительные (препятствующие развитию воспаления). Однако в реальности каждый из цитокинов может активировать или подавлять несколько процессов, включая свой собственный синтез и синтез других цитокинов, а также образование и появление на поверхности клеток цитокиновых рецепторов.

К цитокинам относят такие субстанции, как интерфероны, фактор некроза опухоли (TNF- α), ряд интерлейкинов, колониестимулирующий фактор и многие другие. Для различных тканей характерен свой здоровый баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который может нарушаться при развитии ряда аутоиммунных заболеваний.

Фактор некроза опухоли альфа – или сокращенно ФНО- α – медиатор, играющий при любом виде воспалительного процесса центральную роль. Свое название ФНО- α (Tumor Necrosis Factor – TNF- α) получил при изучении его биологических эффектов. В процессе проведения экспериментов с различными продуктами, продуцируемыми активированными макрофагами, исследователями был получен фактор,

который вызывал лизис (разрушение) большого набора опухолевых клеток *in vivo* и *in vitro*.

Такие разные заболевания, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника – язвенный колит и болезнь Крона, казалось бы, совсем не похожи друг на друга своими проявлениями. Однако развитие генных технологий и появление новых данных об этиологии данных состояний позволяют говорить об имеющихся сходствах в патогенетических механизмах их развития. В частности, известно, что каждое из перечисленных заболеваний характеризуется значительным повышением уровня всех форм ФНО- α в очаге воспаления, а в ряде случаев и во всем организме.

Как показывает опыт, устранение ключевых звеньев воспалительного каскада, в частности ФНО- α , в ряде случаев приводит к значительному и резкому уменьшению выраженности симптомов ряда аутоиммунных заболеваний. Подавляющее большинство аутоиммунных заболеваний являются хроническими. В их развитии есть периоды обострений и ремиссий. При неадекватном или несвоевременно начатом лечении хронические аутоиммунные заболевания могут приводить к серьезным нарушениям функций внутренних органов и инвалидизации больных.

Псориаз (ПС) – одна из самых распространенных кожных болезней. Ею страдают, по мнению разных исследователей, от 5 до 8% жителей земного шара. По статистическим данным 2006 г., в мире зарегистрировано 125 млн. больных, на территории Российской Федерации – 2,8 млн. Но на самом деле эти цифры лишь «вершина айсберга», т.к. истинное число больных всегда превышает показатели медицинской статистики. Псориазом одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины, но в детском возрасте заболевание несколько чаще встречается у девочек. Болезнь может возникнуть в любом возрасте и поразить любой участок кожного покрова.

Псориаз – это хроническое рецидивирующее кожное заболевание multifactorной природы, на развитие которого важное значение оказывают генетические факторы. Около 30-35% пациентов имеют отягощенную наследственность по псориазу. Отмечено, что по линии отца псориаз наследуется несколько чаще, чем по линии матери.

Несмотря на то, что в большинстве случаев Пс не угрожает жизни, тем не

менее он является причиной серьезных психологических проблем и социальной дизадаптации. До 5% больных Пс имеют выраженные депрессивные расстройства. Снижение качества жизни у больных Пс сопоставимо с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, онкологические заболевания. Особенно страдают молодые люди и подростки.

Необходимо отметить, что многие исследователи считают Пс отнюдь не исключительно кожным заболеванием, а системным, говоря не о Пс, а о псориатической болезни, когда в патологический процесс могут вовлекаться суставы, почки, сердечно-сосудистая, эндокринная системы, глаза и др.

Псориатический артрит (артропатический псориаз) (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, которое является одной из наиболее тяжелых форм проявления псориаза, по сути сочетающее в себе два заболевания – псориаз и ревматоидный артрит. Распространенность ПсА среди больных псориазом колеблется от 7 до 47%.

Коварной особенностью артропатической формы псориаза является то, что у части пациентов заболевание может протекать безболезненно, что приводит к поздней постановке диагноза, когда изменения в суставах, приводящие в итоге к ограничению движений, уже необратимы. Поэтому пациентам, у которых диагностирована не артропатическая форма псориаза, необходимо обращать внимание на появление симптомов, характерных для РА, и регулярно проходить обследование у ревматолога.

Профилактика ПсА невозможна из-за отсутствия знаний о причине возникновения заболевания. Поэтому проводится профилактика ухудшения состояния больных после начала заболевания, направленная на сохранение функциональной способности суставов и замедление темпов прогрессирования заболевания.

К сожалению, ПсА продолжает оставаться заболеванием, при котором все еще отсутствуют методы, позволяющие добиться полного излечения. Исходя из генно-иммунологического механизма развития ПсА, современное эффективное лечение заболевания опирается на лекарственные средства, подавляющие гиперактивность иммунных реакций организма. Для ПсА характерно многолетнее постоянное поддержание активности воспаления и постепенное разрушение структур суставов и мягких тканей. Артропати-

ческая форма псориаза является самой тяжелой и инвалидизирующей, особенно при позднем начале лечения, воздействие которого направлено непосредственно на механизмы развития заболевания (патогенетического лечения).

Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых тяжелых заболеваний человека, в основе которого лежит выраженное иммунное воспаление.

РА является довольно распространенным заболеванием, в России им страдает около 1% населения. Причина возникновения неизвестна, способов профилактики и полного излечения заболевания не существует.

Для РА характерно многолетнее постоянное поддержание активности воспаления и постепенное разрушение структур суставов и поражение около-суставных и некоторых других тканей, органов и систем организма.

Не существует какого-либо одного симптома или одного анализа, который однозначно позволял бы установить диагноз РА. Диагноз устанавливается при совокупности многих клинических и лабораторных параметров. К сожалению, РА продолжает оставаться заболеванием, при котором все еще отсутствуют методы, позволяющие добиться полного излечения.

Согласно современным стандартам лечения РА, непосредственной **целью терапии** является достижение состояния **продолжительной ремиссии**, а также уменьшение боли в суставах, улучшение их подвижности, улучшение общего состояния больного, уменьшение повышенной температуры тела.

Анкилозирующий спондилит (анкилозирующий спондилоартрит (АС), болезнь Бехтерева (ББ)) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и суставов неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением суставов, позвоночника, а в ряде случаев глаз, сердца, аорты и других внутренних органов. В среднем в России АС болеет примерно 3 чел. из тысячи.

Основной особенностью воспаления суставов при данном заболевании является постепенное ограничение их подвижности с образованием анкилозов (сращения костей друг с другом), отсюда происходит и название болезни. Одновременно происходит окостенение связок, укрепляющих позвоночник. В результате позвоночник может полностью утрачивать свою гибкость и превращаться в сплошную кость. Воспаление при АС продолжается на протяжении всей болезни и не склонно полностью затухать, даже когда насту-

пает анкилозирование позвоночника.

Хотя клиническая картина АС хорошо известна, диагноз этого заболевания обычно устанавливается только через 7-9 лет от начала первых симптомов. У взрослых главная причина запоздания диагностики заключается в нередком малосимптомном или волнообразном течении начальных позвоночных проявлений болезни – пациенты редко обращаются за медицинской помощью. К сожалению, АС продолжает оставаться заболеванием, при котором все еще отсутствуют методы, позволяющие добиться полного излечения. В настоящее время основной задачей лечения является уменьшение боли и сохранение подвижности позвоночника.

Чем раньше будет назначено лечение этих заболеваний, направленное на подавление воспаления в суставе (базисная терапия), тем больше надежды на сохранение функции суставов и внутренних органов и возможностей продления активных лет жизни человека.

Язвенный колит (ЯК) – это одна из двух основных форм воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с поражением слизистой оболочки толстого отдела. Ключевой характеристикой ЯК является диффузное распространение воспаления из прямой кишки на вышележащие отделы толстого кишечника.

В норме в кишечнике находится большое число иммунных клеток. У здорового человека при инфекции развивается полноценный иммунный ответ, который затем быстро уменьшается по мере восстановления ткани. При ЯК процессы подавления иммунного ответа и восстановления тканей нарушаются, что приводит к развитию стойкого воспаления и повреждению тканей. Это обуславливает нарушение реабсорбции воды и электролитов, которое вызывает появление частых поносов. При воспалении стенки прямой кишки возникают дискомфорт и тенезмы – ощущение позывов к дефекации и желание опорожнить прямую кишку даже при отсутствии в ней стула. При нарушении целостности эпителия, выстилающего толстую кишку, образуются язвы.

Площадь поражения кишечника может отличаться: у 40-50% больных наблюдается изолированное поражение прямой кишки или прямой и сигмовидной кишки (проктосигмоидит); у 30-40% больных заболевание распространяется за пределы сигмовидной кишки, но поражает не весь толстый кишечник; у 20% больных поражается весь толс-

тый кишечник (панколит). Воспаление всего толстого кишечника у детей наблюдается чаще, чем у взрослых.

Распространенность ЯК отличается в разных странах. Она самая высокая в северных странах, в том числе США, Великобритании, Норвегии и Швеции. ЯК страдают примерно 500 тыс. европейцев. ЯК чаще всего развивается в возрасте 15-35 лет, хотя симптомы могут появиться в любом возрасте. Второй пик приходится на возраст 60-80 лет. У европеоидов ЯК встречается чаще, чем у афроамериканцев или азиатов. Частота его у мужчин и женщин не отличается.

Болезнь Крона (БК) – это ВЗК. Его причина до сих пор неизвестна, поэтому на сегодняшний день оно считается неизлечимым.

Заболевание названо именем доктора Беррилла Крона, который первым описал его в 1932 г. БК вызывает воспаление всей толщи стенки кишки. Воспаление может быть от умеренного покраснения до выраженных изменений, когда стенка кишки становится утолщенной и деформированной, покрывается глубокими язвами. В воспалительный процесс может быть вовлечена любая часть пищеварительного тракта от полости рта до ануса.

БК встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Почти каждый пятый пациент с БК имеет близкого родственника в семье, также имеющего диагноз ВЗК, чаще всего брата или сестру, иногда родителя или ребенка.

Обычно заболевание возникает в молодом возрасте. Пиковый возраст проявления БК – между 15 и 30 годами. В последнее время во всем мире люди стали чаще страдать им. Замечено, что БК обычно встречается у людей с более высоким социально-экономическим уровнем, в западных, более развитых странах, а также в северных регионах.

Так как симптомы БК похожи на целый ряд других заболеваний (например, синдром раздраженной кишки, язвенный колит), врачу бывает сложно поставить диагноз. Как правило, его ставят на основе клинических, биологических (подтверждающих наличие признаков воспаления в крови), эндоскопических, рентгенологических и гистологических признаков.

БК – хроническое заболевание, протекающее с периодами обострений и ремиссий. Во время обострения самочувствие больных резко ухудшается, в течение ремиссии оно, как правило, становится лучше. Иногда пациент чувствует себя настолько хорошо, что способен делать в своей жизни всё, что

пожелает. Периоды ремиссий и обострений индивидуальны и, к сожалению, не могут быть предсказаны заранее. Иногда болезнь может отступить на десятилетия, но обычно её симптомы, всё же, возвращаются. Самочувствие во время обострений также индивидуально и иногда сильно отличается у разных людей. У некоторых из них может быть легкое или умеренное течение заболевания, когда периоды полного затишья длятся годами, почти нет жалоб. Те же, у кого тяжелое течение болезни, почти постоянно испытывают дискомфорт. Еще недавно большинство пациентов с БК (около 75%) были обречены в перспективе подвергнуться хирургическому лечению, но сейчас, с появлением современных видов лечения, ситуация меняется. При адекватном лечении продолжительность жизни пациентов обычная и не отличается от средней продолжительности жизни человека.

Пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями, которые хорошо информированы о своем заболевании и ведут правильный образ жизни, ощущают меньше симптомов, реже посещают врачей, больше уверены в себе и более активны, несмотря на продолжающуюся болезнь.

Антицитокиновая терапия (АЦТ) – биологическая терапия – один из наиболее современных высокотехнологичных методов лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний. Отличительной особенностью АЦТ является избирательное влияние на наиболее важные звенья механизма развития воспалительных заболеваний при минимальном воздействии на нормальные механизмы иммунного ответа. Такой вид лечения называют также таргетной терапией, или «терапией мишеней», которые представлены цитокинами. Таким образом, прерывается патогенетическая цепь воспалительной реакции.

«Пионером» биологической терапии считают Skurkovich S.V., который в 1970 г. начал изучение роли интерферона в патогенезе иммунного воспаления. Сейчас в мире накоплен уже значительный опыт применения данного вида терапии.

Препараты-антагонисты ФНО- α имеют генно-инженерное происхождение. Они представляют собой моноклональные антитела к ФНО- α и способны связывать его на мембране клеток и/или в сыворотке крови.

Эти результаты послужили основанием для применения антител к ФНО- α в клинической практике у больных РА. Первым препаратом такого типа

оказался инфликсимаб (Ремикейд), в настоящее время широко используемый в ревматологии. Ремикейд имеет 15-летний мировой опыт, что в известной мере может служить показателем эффективности и целесообразности проведения подобной терапии.

Этот препарат представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО- α , состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. Вариативная часть молекулы, включающая область связывания с антигеном (т.е. с ФНО- α), состоит именно из мышинового белка. Инфликсимаб с высокой специфичностью блокирует ФНО- α – как циркулирующий, так и с фиксированный на клеточных мембранах. Первое же назначение препарата больным РА в виде единственной внутривенной инъекции обнаружило его заметное лечебное действие и дозозависимость. Доза 10 мг/кг обладала существенно более высоким эффектом, чем 1 мг/кг. Помимо заметного клинического улучшения, отмечалось быстрое падение уровня С-реактивного белка в течение 3 дней.

В мире накоплен значительный многолетний опыт применения данного вида терапии. Сегодня более миллиона пациентов уже прошли лечение антицитокиновыми препаратами.

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба было длительное многоцентровое двойное слепое исследование, получившее название ATTRACT (от английского Anti – TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy). Оно включало 428 больных активным и плохо поддававшимся терапии РА, продолжавших лечиться метотрексатом без удовлетворительного эффекта. Пациенты на фоне постоянного приема метотрексата получали внутривенные введения инфликсимаба 3 мг/кг или 10 мг/кг либо плацебо в сроки 0, 2 и 6 недель, а затем каждые 4 или 8 недель в течение года.

В этом исследовании присоединение инфликсимаба к недостаточно эффективному метотрексату привело к увеличению положительных результатов в 3 раза – очевидное уменьшение признаков активности РА произошло у 51,8% больных при назначении комбинации инфликсимаба и метотрексата и лишь у 17% при продолжении монотерапии метотрексатом. Нарастание рентгенологических изменений суставов отмечалось только среди получавших метотрексат. У больных, лечившихся инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, прогрессирование суставной деструкции полностью отсутствовало независимо от клинического

эффекта терапии. С этим фактом интересно сопоставить опубликованные данные о быстром положительном влиянии инфликсимаба на костный метаболизм при РА: уже после 3-й инъекции, т.е. через 6 недель лечения, отмечалось нарастание биохимических маркеров костеобразования и снижение маркера костной резорбции. В культуре клеток препарат тормозил образование остеокластов, играющих ключевую роль в костной резорбции.

259 больных, вошедших в ATTRACT, продолжали лечение в течение двух лет. Пациенты, получавшие инфликсимаб, в течение этого срока сохраняли достигнутый ранее положительный эффект. Через 102 недели лечения 20%-ное улучшение, по критериям Американской коллегии ревматологов, среди получавших инфликсимаб в сочетании с метотрексатом установлено у 40-48% больных, а среди получавших только метотрексат – у 16%. По-прежнему при назначении инфликсимаба с метотрексатом отмечалось выраженное торможение суставной деструкции по сравнению с монотерапией метотрексатом: увеличение показателя деструкции по методу Шарпа–ван дер Хейде по сравнению с исходным уровнем составило соответственно 0,5 и 4,25.

В 2004 г. были отдельно проанализированы также результаты двухлетнего назначения инфликсимаба и метотрексата в сопоставлении с монотерапией метотрексатом среди больных, включенных в исследование ATTRACT и имевших «ранний» РА (длительность заболевания не более 3 лет). Оказалось, что эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей при сочетании инфликсимаба и метотрексата у этих больных по сравнению с пациентами, получавшими только метотрексат, тормозилось особенно существенно. Эти данные обосновывают раннее назначение ФНО- α -блокирующих препаратов у больных РА, поскольку оно может предотвратить деструкцию суставов и тем самым надолго сохранить их функцию.

Имеются указания на то, что при назначении больным РА инфликсимаба тормозится развитие остеопороза (в частности, в бедренной кости и поясничных позвонках). Риск развития инсультов у пациентов с РА при лечении инфликсимабом уменьшался на 50%.

Следующим заболеванием, при котором было установлено яркое лечебное действие инфликсимаба, оказалась БК, в том числе наиболее серьезные ее проявления, включающие и ревматические синдромы. В после-

дующем начали появляться описания успешного применения препарата при многих других ревматических заболеваниях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом международном исследовании было установлено, что положительный результат терапии при назначении инфликсимаба больным **ПсА** достигался в 7 раз чаще, чем в группе плацебо, несмотря на продолжающуюся в этой группе сопутствующую терапию традиционными базисными препаратами, НПВП и малыми дозами преднизолона. Особенно значительное (70-процентное) улучшение зафиксировано среди лечившихся инфликсимабом у 27%, а в группе плацебо – лишь у 2%. В результате применения инфликсимаба псориазические изменения кожи значительно уменьшились, а у 21% больных полностью исчезли. Среди получавших плацебо такие результаты не встретились ни у одного пациента. Помимо значительного уменьшения кожных и суставных проявлений отмечено также значительное улучшение симптомов энтезопатий и дактилитов. Очень важно, что в данном исследовании лечение инфликсимабом практически остановило прогрессирование деструкции суставов при **ПсА**.

Лечебный эффект инфликсимаба при **АС** был оценен в крупном многоцентровом исследовании, проведенном в 33 центрах Европы и Америки. В нем приняло участие 279 пациентов. 201 из них получал в качестве монотерапии внутривенные введения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в недели 0 (первое введение), 2, 6 и затем через каждые 6 недель. Результаты оценивались через 24 недели. При назначении инфликсимаба улучшение по сравнению с группой плацебо развилось в 3 раза чаще, а значительное улучшение – в 22 раза чаще. Аналогичным образом, признаки активного воспаления в тканях позвоночника по данным МРТ у лечившихся инфликсимабом уменьшились в среднем на 73%; среди получавших плацебо динамики не было.

Лечение инфликсимабом сопровождается частыми **побочными эффектами**. Наиболее обычны так называемые инфузионные реакции – озноб и повышение температуры, иногда до 40°C. Относительно часты головная боль, кожные сыпи (иногда с зудом), артралгии, боли в мышцах. Реже описывались тошнота, отеки, утомляемость, головокружение, дисфагия, одышка, значительное снижение артериального давления, боли в животе, стеснение в груди и горле, бронхоспазм, флебит, отрицательная динамика симптомов

недостаточности кровообращения. Значительная часть этих побочных явлений при их нерезкой выраженности не требовала отмены лечения.

Нередко наблюдается развитие инфекций – как правило, нетяжелых (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей). Описывались также более серьезные бактериальные заболевания – пневмония, эндокардит, сепсис. В наблюдениях ревматологов ИР РАМН у 2 больных развился гнойный артрит, потребовавший длительного стационарного лечения. В то же время имеются указания на отсутствие активирования вирусной инфекции при гепатите С. Особую настороженность среди инфекционных осложнений инфликсимаба вызывает туберкулез, тем более что на экспериментальных моделях показана защитная роль ФНО-α по отношению к этой инфекции. Риск развития туберкулеза у больных РА при лечении антагонистами ФНО-α по сравнению с пациентами, не получавшими этих препаратов, составляет 4,35-8,5. До начала лечения инфликсимабом больной должен целенаправленно обследоваться для исключения туберкулеза.

У заметного количества пациентов при лечении инфликсимабом в сыворотке появляются антинуклеарные антитела и – реже – антитела к двуспиральной ДНК, но их клиническое значение пока остается неясным. В единичных случаях развивался синдром тяжелой лекарственной системной красной волчанки, претерпевавший обратное развитие после отмены инфликсимаба. Примечательно, что попытки лечить этим препаратом больных СКВ не увенчались успехом.

В настоящее время признается, что при назначении инфликсимаба увеличивается риск развития лимфом.

Среди очень редких осложнений описывались неврологические демиелинизирующие заболевания, неврит зрительного нерва, апластическая анемия и панцитопения.

Наличие клинически значимых инфекций, пробы Манту выше 5 мм, злокачественных заболеваний (в том числе в прошлом), недостаточности кровообращения, демиелинизирующих болезней, гипоплазии кроветворения, анафилактических реакций на белковые препараты следует считать противопоказанием к назначению инфликсимаба.

Результаты исследования эффективности и переносимости ремикейда, проведенного в ИР РАМН, показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения па-

циентов с тяжелым РА, резистентным к лечению классическими базисными препаратами, включая метотрексат. Это проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ и др.) у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инфузии. При заключительной оценке терапии очевидный терапевтический эффект был отмечен у 52% пациентов, закончивших полный 12-месячный курс лечения, и у 60% при учете больных с преждевременной отменой лечения (вследствие побочных эффектов) на фоне уже развившегося клинического улучшения. У 16% пациентов была зарегистрирована клиническая ремиссия. Такой результат заслуживает весьма высокой оценки, поскольку ранее данные больные длительно и очень активно лечились без существенного положительного эффекта.

При суммарной оценке результатов у пациентов, завершивших годичный курс комбинированного лечения инфликсимабом и метотрексатом, рентгенологического прогрессирования суставных поражений не отмечалось. Таким образом, **присоединение инфликсимаба** к ранее недостаточно эффективному метотрексату привело не только к очевидному клиническому улучшению и значительному увеличению функциональных способностей суставов у больных РА, но и к торможению суставной деструкции. Такое сочетание проявлений лечебного действия определенно указывает на базисный терапевтический эффект данного лечебного комплекса.

Основной сферой применения инфликсимаба в ревматологии остается **РА**. Главным общим показанием к назначению препарата следует считать неэффективность предшествующей энергичной терапии, включающей метотрексат и ГКС, у больных с выраженной активностью заболевания. Быстрые темпы суставной деструкции могут рассматриваться как одно из специальных показаний к использованию инфликсимаба. Ряд ревматологов обосновывает целесообразность применения этого препарата на самых ранних стадиях болезни, что могло бы увеличить вероятность развития ремиссии при сохраненной функции суставов.

Наиболее оптимальным является внутривенный путь введения биологических препаратов, при котором расчет дозировок производится индивиду-

ально. Инфузии проводятся по схеме, под наблюдением квалифицированного медицинского персонала. Введение препарата занимает около 2 часов, после чего пациенту необходимо находиться под присмотром врача еще около часа. Вопрос о продолжительности терапии индивидуален и решается врачами центров АЦТ на основании анализа ряда факторов, таких как диагноз, степень тяжести, длительность заболевания, сопутствующая патология и др. Чаще назначается длительные курсы терапии.

Существует несколько схем введения АЦТ, которые зависят от выбранного препарата. Наиболее удобной схемой применения является введение препарата 6-8 раз в год. В этом случае соблюдаются два важных условия – с одной стороны, лечащий врач сохраняет непрерывный контроль за ходом лечения, наблюдая за состоянием пациента каждые два месяца; с другой – пациент не обременен тягостными волнениями, связанными с частым введением лекарства, напоминающими о болезни. Другими словами, посвятив всего 6 дней лечению, человек получает 359 дней для работы, карьеры, хобби, активного отдыха или занятий с детьми.

От точности соблюдения указаний специалиста и приверженности пациента схеме лечения во многом зависит его результативность. При своевременно установленном диагнозе и раннем назначении адекватной терапии эффективность лечения значительно повышается и позволяет добиться наилучших результатов. С появлением АЦТ стало возможным, в ряде случаев, вести речь о достижении длительной и стойкой ремиссии с полной отменой всех препаратов.

Следует отметить, что крайне важным фактором успеха является приверженность пациента к схеме лечения, точность соблюдения указаний специалиста. Готовность человека изменить свои привычки, бросить курить, правильно питаться, заниматься полезными физическими упражнениями, – все эти компоненты полноценной жизни в сочетании с правильным лечением ведут к выздоровлению.

Противопоказаниями к терапии являются: реакции повышенной чувствительности на действующее вещество препарата, а также на любой из неактивных компонентов препарата; тяжелый инфекционный процесс; сердечная недостаточность – тяжелая или средней тяжести; беременность и кормление грудью; применение АЦТ в возрасте от 6 лет разрешено только

при диагнозе БК, в остальных случаях ее применение официально разрешено с 18 лет.

Эффективность. Ориентировочно можно считать, что положительный результат присоединения инфликсимаба к ранее недостаточно эффективному метотрексату достигается у 2/3 пациентов с РА. Необходимо иметь в виду, что ФНО- α определенно участвует в противоинфекционном иммунитете, и поэтому назначение инфликсимаба требует целенаправленного обследования для выявления возможных сопутствующих инфекций, прежде всего туберкулеза.

Важно подчеркнуть, что значительное клиническое улучшение с ярким противовоспалительным эффектом часто достигалось у тяжелых больных РА вне зависимости от длительности, стадии и степени активности заболевания. Не было также отмечено какой-либо зависимости от интенсивности предшествующей терапии, в том числе от применения ГКС. Поэтому даже при полной неэффективности предыдущего активного лечения сохраняется высокая вероятность существенного улучшения в случае назначения инфликсимаба. По существу данное обстоятельство меняет структуру современной «терапевтической пирамиды» при лечении РА и ставит инфликсимаб на высший уровень этой пирамиды.

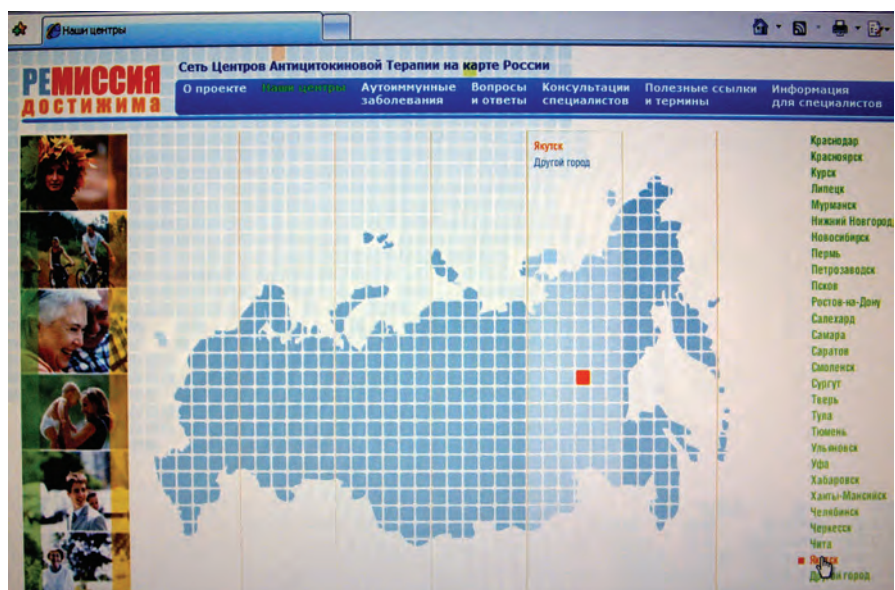
В России АЦТ была официально разрешена к применению в 2001 г. Расширение возможностей ее получения было связано с введением в 2006 г. государственной программы дополнительного лекарственного обеспечения, внедрением программ высокотехнологичных видов помощи и развитием

сети центров антицитокиновой терапии (цАЦТ). В настоящее время центры АЦТ зарегистрированы более чем в 40 городах, в том числе и в г. Якутске.

Сеть центров антицитокиновой терапии – это Всероссийская Программа оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, страдающим такими социально значимыми заболеваниями, как РА, АС, ПсА, ПС, БК и ЯК.

В начале XXI в., благодаря внедрению новых инструментальных и лабораторных методов диагностики и лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов произошел прорыв в возможности реального улучшения течения и исходов целого ряда тяжелых воспалительных заболеваний. Применение современных технологий требует от врачей специальных знаний и опыта для обеспечения максимальной эффективности и безопасности терапии больных. С целью соблюдения всех необходимых условий, на территории РФ созданы и успешно функционируют более 70 цАЦТ на базе ведущих гастроэнтерологических, ревматологических, дерматологических клиник.

Организация центров АЦТ и создание необходимых условий для эффективного лечения позволяют: добиваться значительного улучшения качества жизни больных путем снятия обострений, улучшения возможностей трудовой деятельности и предупреждения наступления инвалидности; сокращать частоту госпитализаций, сохраняя контроль за ходом терапии; осуществлять помощь тяжелым больным на уровне современных достижений мировой медицины, в ряде случаев амбулаторно;



Центр АЦТ ГРЦ МУ «ЯГКБ» на сайте www.remissia.ru

вести работу в рамках приоритетных Национальных проектов; обеспечивать эффективное сотрудничество ведущих специалистов из области ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии; проводить постоянное накопление и концентрацию практического опыта специалистов, а также их непрерывное профессиональное обучение.

Таким образом, целью проекта является расширение и упрощение возможностей получения современных высокотехнологичных методов терапии при сохранении контроля за правильностью их проведения.

Возможности приобретения препаратов патогенетической терапии:

1. Программа дополнительного лекарственного обеспечения населения (ДЛО). С 2006 г., антицитокиновые препараты входят в перечень средств, отпускаемых определенным группам населения бесплатно. Т.е. для пациентов, которые относятся к установленной категории больных, в том числе для инвалидов любой группы, лечение оплачивает государство, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 18.09.2006 N 665 «Об утверждении перечня лекарственных средств».

2. Программа высокотехнологичных видов медицинской помощи (ВТМП). Ряд федеральных медицинских учреждений имеют возможность обеспечивать получение высокотехнологичных видов помощи за счет федеральных средств в рамках национального проекта «Здоровье». На основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 августа 2008 г. N 458н к таким учреждениям могут относиться:

- федеральные медицинские учреждения: научно-исследовательские институты; медицинские академии; научные и медицинские центры; медицинские университеты; клинические больницы;

- медицинские учреждения, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований семи федеральных округов РФ.

3. Региональные программы. В отдельных регионах существуют дополнительные программы для больных аутоиммунными заболеваниями, когда пациенты обеспечиваются за счет средств регионального бюджета.

4. Приобретение препаратов за свой счет. Несмотря на то, что лечение антицитокиновыми препаратами нельзя назвать дешевым, существует определенное количество пациентов, приобретающих их за свой счет. Сто-

имость курсового лечения варьирует в зависимости от массы тела пациента, поставленного диагноза, частоты введения и длительности рекомендованного курса. Размер необходимой денежной суммы можно рассчитать только при консультации с врачом. Пациенты, приобретающие препарат за счет собственных средств, также могут наблюдаться и лечиться в ЦАЦТ.

Следует подчеркнуть, что открытие центров и функционирование программ обеспечения препаратами, как правило, тесно взаимосвязаны, поэтому, обращаясь в ЦАЦТ, пациенту следует уточнять, какие возможности есть именно у него и что необходимо сделать для получения препаратов.

Наши успехи. 7 ноября 2005 г. в г. Якутске произошла своего рода революция в терапии РА. В этот день была проведена первая инфузия препарата Ремикейд 55-летней пациентке с дебютом РА. Таким образом, началась история применения антицитокиновой терапии в Республике Саха (Якутия). С этого времени в отделении накоплен определенный опыт применения Ремикейда в качестве патогенетической терапии РЗ. 20 больных РА, 4 больных с ПсА, 8 пациентов с ББ завершили курс приема этого препарата.

С апреля 2008 г. отделение функционирует в качестве Городского ревматологического центра (ГРЦ), оказывая консультативную и лечебную помощь населению г. Якутска и Республики Саха.

29 апреля 2009 г. произошло еще одно знаменательное событие в истории ревматологической службы г. Якутска. В этот день состоялось офи-



Открытие городского ревматологического центра (2008 г.). Заведующая – Маркова О.Г. с приветственным адресом от директора ИР РАМН Е.Л. Насонова

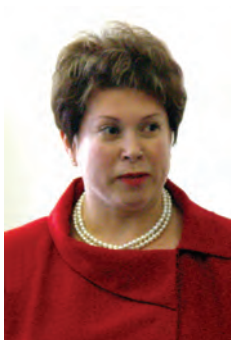
циальное открытие ЦАЦТ, широко освещенное в СМИ, и теперь пациенты, страдающие РЗ, проживающие в Якутии, смогут получать современную, патогенетическую терапию в соответствии с мировыми стандартами лечения.

На торжественной церемонии открытия присутствовали ведущие специалисты из Москвы, Новосибирска, Иркутска, администрация МУ «ЯГКБ».

Результаты. К 2009 г. завершили курс с хорошим клинико-лабораторным эффектом 15 больных (21 пациент, страдающий РА, 9 пациентов с



Торжественная церемония открытия Центра антицитокиновой терапии 29 апреля 2009 г. в г. Якутске



Полякова А.А., к.м.н.,
руковод. отдела Де-
партамент здравоо-
хранения, г. Москва



Калягин А.Н., к.м.н.,
доцент ИГМУ, зам.
гл. врача по терапии
КБН№1, г. Иркутск

меня продолжают терапию 19
больных.

Среди пациентов, полу-
чивших терапию Ремикей-
дом наблюдались пациенты
молодого возраста. В част-
ности, молодые люди 18 лет
с ПсА и РА, а также молодой
человек 25 лет с ББ. У таких
пациентов своевременно на-
значенная адекватная АЦТ
позволяет предотвратить
функциональные нарушения,
приводящие к инвалидности.

Поскольку цАЦТ функци-
онирует около года, возника-
ют определенные трудности
организационного характера. Не-
редки перебои с обеспечением

реактивов для лабораторной диагнос-
тики аутоиммунных заболеваний в
соответствии с общепринятыми стан-
дартами. Кроме того, еще не отлажена
преемственность на организационном
уровне на этапе отбора пациентов для
включения в программу терапии и про-
ведения необходимых анализов, пред-
писанных протоколом.

Однако все это трудовые будни,
временные трудности, которые нам по-
могают преодолевать коллеги, нерав-
нодушные к судьбе наших пациентов.
Кроме того, фармацевтическая фирма
Schering-Plough всесторонне подде-
рживает докторов ЦАТ ГРЦ. Перио-
дически проводятся тренинги, обмен
опытом с другими ЦАТ, что, несомнен-



Павлова Жанна, ме-
неджер по центрам
антицитокиновой те-
рапии, г. Москва



Порошина Владис-
лава, региональный
менеджер, г. Новоси-
бирск



Кортаева Н.С., врач
отделения колопрокто-
логии ОКБ, г. Ир-кутск

ББ, 2 больных с
ПсА), прервали
курс терапии по
различным при-
чинам 5 боль-
ных (нарушение
схемы, различ-
ные организа-
ционные вопро-
сы, связанные
с приобрете-
нием препара-
та). У 1 больной 66
лет с РА тера-
певтического эффекта не получено. 1
больная 54 лет с РА самовольно отме-
нила препарат в связи с субъективной
непереносимостью. В настоящее вре-

но, способству-
ет повышению
квалификации
врачей и повы-
шению уровня
оказываемой
высокотехноло-
гической меди-
цинской помо-
щи.

Закключение.

Своевре-
менно назначенная патогенетическая
терапия позволяет замедлить прогрес-
сирование течения ревматических за-
болеваний, особенно у пациентов мо-
лодого возраста.



Пушкарёва Оль-
га, медицинский пред-
ставитель, г. Иркутск

В.Н. Шеповальников, В.А. Оношко, С.Л. Аврусин, Т.Е. Бурцева,
И.В. Солодкова, Е.В. Синельникова, В.Г. Часнык, М.И. Томский

СОЛНЕЧНО-БИОСФЕРНЫЕ ВЗАИМО- ДЕЙСТВИЯ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

УДК 614(=1.571.56-81)

Популяции северных народов, тысячелетиями проживающие в экстремальных условиях, в результате многовековой эволюции сфор-
мировались путем естественного отбора. У коренного населения Арктики независимо от этнической принадлежности выявлено много
общих черт, как в строении тела, в ряде физиологических характеристик, так и в развитии ряда определенных патологических процессов.
В процессе эволюции в специфических природно-климатических условиях Крайнего Севера отбором поддерживались лишь те генные
комплексы, которые в наибольшей степени отвечали требованиям среды обитания.

Ключевые слова: солнечная активность, биосфера, здоровье человека на Севере.

Центр полярной медицины ААНИИ: **ШЕПОВАЛЬНИКОВ Владимир Николаевич** — гл.
врач; **ОНОШКО Владимир Аркадьевич** —
зам. гл. врача; **АВРУСИН Сергей Львович**
— к.м.н., доцент СПбГПМА; **БУРЦЕВА Тат-
ьяна Егоровна** — к.м.н., и.о. зам. директора
ЯНЦ КМП СО РАМН, bourtsevat@rambler.ru; СПбГПМА: **СОЛОДКОВА Ирина Влади-
мировна** — к.м.н., доцент; **СИНЕЛЬНИКО-
ВА Елена Владимировна** — д.м.н., проф.;
ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич — д.м.н.,
проф.; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентье-
вич** — д.м.н., проф., директор ЯНЦ КМП СО
РАМН.

Populations of northern people, for thousands of years living in extreme conditions, in the result
of centuries-old evolution have been formed by natural selection. In the Arctic indigenous people
regardless of ethnicity many common features, both in the structure of the body, in a number
of physiological characteristics, and in the development of a number of specific pathological
processes were revealed. In the process of evolution in the specific nature-climatic conditions
of the Far North only the gene complexes that are most appropriate for the inhabi-tancy were
supported by selection.

Keywords: solar activity, biosphere, human health in the North.

Климатогеографические условия
оказывали и продолжают оказывать
огромное влияние на образ жизни
человека. Благоприятные условия

умеренно влажного приморского кли-
мата субтропиков стали колыбелью
человечества и подтолкнули развитие
цивилизации. Постепенно человек все