

# Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом

А.В. Смирнов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*В статье представлены данные о прогрессировании рентгенологических и магнитно-резонансных изменений в суставах кистей и стоп у больных ревматоидным артритом и псориатической артропатией и в осевом скелете у больных анкилозирующим спондилитом при использовании голимумаба (ГЛМ). Показано, что терапия ГЛМ сдерживала прогрессирование структурных изменений в периферических суставах и позвоночнике. Наблюдалась значимая корреляция данных магнитно-резонансной томографии и концентрации уровня С-реактивного белка в крови.*

**Ключевые слова:** голимумаб, рентгенография, магнитно-резонансная томография, прогрессирование изменений, ревматоидный артрит, псориатическая артропатия, анкилозирующий спондилит.

**Контакты:** Александр Викторович Смирнов [smirale@mail.ru](mailto:smirale@mail.ru)

*Golimumab therapy-induced indicators of X-ray inflammation progression and magnitude according to magnetic resonance imaging evidence in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis*

A.V. Smirnov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper gives data on the progression of X-ray and magnetic resonance imaging changes in the hand and foot joints of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthropathy and in the axial skeleton of those with ankylosing spondylitis when golimumab is used. Golimumab therapy is shown to retard the progression of structural changes in the peripheral joints and vertebral column. There is a significant correlation between magnetic resonance imaging evidence and blood C-reactive protein concentrations.*

**Key words:** golimumab, magnetic resonance imaging, progression of changes, rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy, ankylosing spondylitis.

**Contact:** Aleksandr Viktorovich Smirnov [smirale@mail.ru](mailto:smirale@mail.ru)

Голимумаб (ГЛМ) представляет собой новое человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) с высокой аффинностью и специфичностью, связывающееся с растворимым и трансмембранным фрагментами ФНО. Действие ГЛМ при ревматоидном артрите (РА) изучалось в 3 больших клинических исследованиях III фазы, которые включали пациентов, ранее получавших или не получавших лечение различными лекарственными препаратами [1–3]. В исследование «Голимумаб до применения метотрексата (МТ) как препарата первой линии для лечения ревматоидного артрита с ранним началом заболевания» (GO-BEFORE) включали пациентов с активным РА, которым не назначали лечение метотрексатом (МТ). В исследовании «Голимумаб при активном ревматоидном артрите, не-

смотря на применение метотрексата» (GO-FORWARD) включали пациентов с активным РА, несмотря на лечение МТ. В исследовании «Голимумаб у пациентов с активным ревматоидном артритом после лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ » (GO-AFTER) включали пациентов с активным РА, которым ранее проводилось лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ . Рентгенологическое прогрессирование являлось одной из первичных конечных точек в исследовании GO-BEFORE и вторичной конечной точкой в исследовании GO-FORWARD; исследование GO-AFTER не предусматривало рентгенологические исследования.

РА — прогрессирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание, которое при отсутствии лечения в ранних стадиях может привести к существенной утрате тру-

доспособности. Рентгенологическое исследование является «золотым стандартом» при выявлении костных повреждений и наблюдении за прогрессированием заболевания, но в то же время рентгенография может использоваться только для документации повреждения костно-суставной системы в стадии появления необратимых изменений [4].

Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) была установлена возможность определения повреждений, предшествующих появлению эрозий (синовит и остеит), и соответственно эта методика обладает гораздо большей чувствительностью в определении эрозий суставов [5–9]. Синовит и отек костного мозга, выявляемые при МРТ, развиваются до появления новых эрозий, которые в последующем обнаруживаются при МРТ или рентгенологическом исследовании [10–17]. Было показано, что в участках кости, которые на МРТ выглядят как очаги отека кости или остеита, происходит выраженная инфильтрация клетками воспаления, в том числе остеокластами [18]. Выявление и лечение повреждений, предшествующих появлению эрозий при РА, могут оказать большое влияние на течение заболевания.

#### Исследование голимумаба при ревматоидном артрите

В исследовании GO-BEFORE участвовало 637 пациентов с РА, ранее не получавших МТ. В исследование GO-FORWARD включено 444 пациента с активным течением РА, несмотря на лечение МТ. Всех больных рандомизированно распределяли по группам: 1-я группа получала плацебо + МТ; 2-я группа – ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо; 3-я группа – ГЛМ в дозе 50 мг + МТ; 4-я группа – ГЛМ в дозе 100 мг + МТ. ГЛМ или плацебо вводили подкожно каждые 4 нед. Рентгенологическое исследование кистей и стоп проводили до начала исследования (исходное состояние), на 28-й и 52-й неделе в обоих исследованиях. Рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп в каждом исследовании оценивались с помощью индекса Шарпа (Sharp) в модификации ван дер Хайде (van der Heijde) двумя независимыми экспертами.

В подразделе исследования, предусматривавшем МРТ, участвовали подгруппы пациентов из исследовательских центров, в которых использовались только МР-томографы с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тл и контрастное усиление согласно протоколу ( $n=318$ ). Выполняли МРТ запястья и пястно-фаланговых суставов (ПФС) доминирующей руки при исходном обследовании, а также через 12, 24, 52 и 104 нед. МРТ проводили в следующих последовательностях: осевая T1-МРТ с предварительным контрастированием и быстрым спин-эхо, T1 в корональной проекции с предварительным контрастированием и быстрым спин-эхо, краткосрочное инверсионное восстановление в корональной проекции (Short Tau Inversion Recovery – STIR) или T2-предварительное контрастирование с подавлением сигнала от жира, а также T1 в корональной проекции и последующее контрастирование с подавлением сигнала от жира костного мозга.

С помощью системы оценки изображений МРТ при РА (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring – RAMRIS) [19] оценивали синовит по шкале от 0 (норма) до 3 (тяжелая степень) для каждого из 3 участков запястья и 2, 3, 4 и 5 ПФС, в результате получали оценку 0–9 баллов для запястий и 0–12 баллов для ПФС; отек костей оценивали от

0 (вовлечение 0% кости) до 3 (вовлечение 67–100% кости) баллов для каждого из 23 суставов запястья и ПФС, в результате получали оценку остеита от 0 до 69 баллов; костные эрозии оценивали от 0 (вовлечение 0% кости) до 10 (вовлечение 91–100% кости) баллов для каждого из 23 суставов запястья и ПФС, в результате количество баллов при оценке костных эрозий составляло 0–230. Большее количество баллов при оценке по системе RAMRIS свидетельствует о более тяжелом воспалении/повреждении.

В исследовании GO-FORWARD минимальное рентгенологическое прогрессирование наблюдалось во всех группах лечения без статистически достоверных различий между группами, получавшими плацебо + МТ, и группами, получавшими ГЛМ в комбинации с МТ или без МТ. Отсутствие статистически значимых различий, по всей видимости, было связано с недостатками дизайна исследования и критериев включения/исключения. Тем не менее наблюдалось количественно меньшее рентгенологическое прогрессирование в период от исходного состояния до 24-й недели в группе лечения ГЛМ в дозе 100 мг в комбинации с МТ.

Было показано, что исходный рентгенологический индекс и уровень С-реактивного белка (СРБ) могут иметь прогностическое значение в отношении рентгенологического прогрессирования [20, 22, 23]. Вероятно, исходный СРБ как маркер активного воспаления при РА является более важным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования, чем исходный рентгенологический индекс, поскольку вероятность прогрессирования повреждения по данным рентгенографии меньше при отсутствии активного воспалительного процесса независимо от исходной степени повреждения. В качестве иллюстрации данного феномена можно привести исследование цертолизумаба «Профилактика структурных повреждений при ревматоидном артрите 1» (RAPID1) [21], в котором у пациентов с недостаточным ответом на МТ медиана исходной концентрации СРБ составила около 1,6 мг/дл по сравнению с 0,9 мг/дл в исследовании GO-FORWARD. Несмотря на близкую исходную степень повреждений по данным рентгенографии (модифицированный индекс Шарпа – примерно 35 в исследовании GO-FORWARD и 39 в исследовании RAPID1 [21]), прогрессирование, наблюдавшееся в контрольной группе в исследовании RAPID1, было большим, чем в 1-й группе в исследовании GO-FORWARD (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа до 24-й недели по сравнению с исходным значением – 1,3 и 0,6 соответственно). Точно так же пациенты в исследовании GO-FORWARD имели более высокую исходную степень повреждения по данным рентгенографии, чем пациенты, в исследовании GO-BEFORE. Однако у пациентов, включенных в исследование GO-BEFORE, наблюдались более высокие концентрации СРБ и более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у пациентов в исследовании GO-FORWARD, хотя они имели меньшее исходное повреждение по данным рентгенографии.

Связь между более высокой концентрацией СРБ и рентгенологическим прогрессированием также подтверждается результатами анализа СРБ по подгруппам в исследованиях GO-BEFORE и GO-FORWARD, которые, как правило, указывали на то, что более выраженное рентгено-

логическое прогрессирование наблюдалось у пациентов с концентрацией СРБ  $>1,5$  мг/дл по сравнению с теми, у кого эта концентрация составляла  $<1,5$  мг/дл. Тем не менее, хотя эти данные подтверждают гипотезу о том, что СРБ является более важным прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования, чем исходный рентгенологический индекс, необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку данного предположения.

В отличие от предыдущих исследований ингибиторов ФНО $\alpha$  с участием пациентов с РА, ранее не получавших МТ [25–27], исследование GO-BEFORE предусматривало возможность включения пациентов независимо от длительности заболевания. В результате приблизительно у 1/4 пациентов в этом исследовании длительность заболевания составляла более 3 лет. Это было близко к длительности заболевания у пациентов в исследовании GO-FORWARD и других работах с участием пациентов с более стойким РА [24, 28, 29]. У пациентов также наблюдалось исходное среднее значение модифицированного индекса Шарпа около 39, близкое к таковому в исследовании GO-FORWARD, в котором оно равнялось 35. Однако пациенты, включенные в исследование GO-FORWARD, имели признаки минимального воспаления до начала участия в нем (исходное состояние), на что указывала наблюдаемая у них более низкая концентрация СРБ. Это могло привести к минимальному рентгенологическому прогрессированию во всех группах лечения, в том числе в контрольной.

В подгруппе пациентов в исследовании GO-BEFORE с длительностью заболевания более 3 лет (более стойкое заболевание) отмечались более высокая концентрация СРБ (медиана – 1,2 мг/дл) и более выраженное рентгенологическое прогрессирование (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа по сравнению с исходным значением – 1,4) в контрольной группе по сравнению с контрольной группой в исследовании GO-FORWARD (среднее изменение модифицированного индекса Шарпа по сравнению с исходным значением – 0,6). Более высокая степень рентгенологического прогрессирования в этой подгруппе позволила провести оценку влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование у пациентов с более стойким заболеванием. У пациентов со стойким заболеванием в исследовании GO-BEFORE, получавших ГЛМ + МТ, наблюдалось статистически меньшее рентгенологическое прогрессирование, чем у пациентов, получавших плацебо + МТ, хотя и в подгруппе пациентов со стойким заболеванием в исследовании GO-BEFORE и у пациентов в исследовании GO-FORWARD выявлена близкая исходная степень повреждения по данным рентгенографии.

Таким образом, ГЛМ эффективно ингибировал рентгенологическое прогрессирование у пациентов с более стойким РА и более высокой активностью заболевания. Это также свидетельствует о том, что минимальное прогрессирование в контрольной группе в исследовании GO-FORWARD могло помешать правильной оценке влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование. Также было показано, что ГЛМ сдерживает рентгенологическое прогрессирование у пациентов со стойким псориатическим артритом – еще одним воспалительным заболеванием суставов с похожим механизмом эрозивного повреждения, у которых наблюдался недостаточный ответ на стандартное лечение, в том числе МТ.

В заключение следует отметить, что минимальное рентгенологическое прогрессирование отмечено во всех группах лечения в исследовании GO-FORWARD, что препятствовало правильной оценке влияния ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование у пациентов со стойким заболеванием. Результаты исследования GO-BEFORE свидетельствовали о том, что ГЛМ в комбинации с МТ сдерживал рентгенологическое прогрессирование не только у пациентов с ранним РА, но и с более стойким заболеванием (длительность  $>3$  лет).

Как показали результаты MPT, у пациентов, которые получали ГЛМ + МТ, отмечено улучшение в отношении воспаления (оценка по шкале RAMRIS для синовита и отека костей/остеита) и костных эрозий (оценка по шкале RAMRIS для костных эрозий), чем у пациентов, получавших плацебо + МТ. Такие результаты наблюдались уже на 12-й неделе и сохранялись до 24-й недели. Значительное улучшение оценки по шкале RAMRIS в целом отмечено для обеих групп ГЛМ + МТ, за исключением оценки по шкале RAMRIS на 12-й неделе для костных эрозий ( $p=0,054$  для дозы 100 мг + МТ по сравнению с плацебо + МТ). Единичные случаи недостаточной статистической значимости, вероятно, связаны с небольшими объемами выборки в отдельных группах лечения ГЛМ. Схожие тенденции наблюдались при анализе чувствительности для среднего значения изменения оценки по шкале RAMRIS к 24-й неделе по сравнению с исходным уровнем, хотя некоторые количественные различия между группой, получавшей ГЛМ + МТ, по сравнению с группой, получавшей плацебо + МТ, были статистически незначимы.

Лечение ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо приводило к количественно более выраженному улучшению результатов оценки по шкале RAMRIS к 12-й неделе, чем лечение МТ + плацебо. Эти различия были статистически значимы для синовита запястий и отека костей/остеита и приближались к уровню статистической значимости для костных эрозий. К 24-й неделе у пациентов, которым проводилась монотерапия МТ, и у пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг + плацебо, наблюдалась схожая степень улучшения оценки по шкале RAMRIS для синовита и костных эрозий. Тем не менее отмечено сохранение преимущества монотерапии ГЛМ перед монотерапией МТ в отношении отека костей/остеита к 24-й неделе. Таким образом, у этих пациентов с РА, ранее не получавших МТ, продемонстрировано более быстрое уменьшение воспаления костной ткани (остеита) под влиянием ГЛМ по сравнению с применением только МТ.

При сравнении результатов MPT и традиционных рентгенологических исследований (оценка по шкале Sharp/van der Hejde – SvdH), полученных при 2-кратном исследовании с интервалом в 1 год у 35 больных РА и 9 здоровых пациентов контрольной группы, В. Ejlberg и соавт. [30] обнаружили, что MPT имела значительное преимущество перед рентгенографией при определении прогрессирующей деструкции суставов рук, запястий и дистальных отделов стоп. Как сообщалось ранее, у получавших ГЛМ + МТ было продемонстрировано статистически значимое подавление рентгенологических признаков прогрессирования по сравнению с группой получавших плацебо + МТ в исследовании GO-BEFORE [31]. Вместе с тем для достижения статистически значимого различия требовалось в 2 раза больше паци-

ентов ( $n=637$ ) и в 2 раза больше времени (28 нед), чем это было необходимо для МРТ-подраздела исследования ( $n=318$ , 12 нед). Хотя при рентгенографии у пациентов, участвовавших в МРТ-подразделе исследования, через 6 мес не были установлены количественные различия между результатами комбинированного лечения ГЛМ + МТ и результатами в группе плацебо + МТ, они не достигали уровня статистической значимости, что является документальным подтверждением большей чувствительности МРТ при определении структурного поражения. Это может быть особенно важно при оценке структурных повреждений в клинических исследованиях, включающих пациентов с более легким течением заболевания [32] и меньшей вероятностью рентгенологического прогрессирования.

Примечательно, что изменения клинических/рентгенологических оценок в целом не имели четкой корреляции с изменениями оценок по шкале RAMRIS. Тем не менее изменения СРБ хорошо коррелировали с изменениями показателей воспаления по RAMRIS (синовит и отечность костной ткани/остеит). В частности по ранним (4-я неделя) изменениям уровня СРБ можно предсказывать будущие изменения оценок по RAMRIS. Относительно более сильная корреляция между изменениями оценок СРБ и оценок МРТ могла быть обусловлена объективностью этих показателей. Изменение оценки DAS28 (клинического показателя активности заболевания) в целом не имело четкой корреляции с изменением оценки по RAMRIS, возможно, из-за составного характера DAS28, включающего субъективный подсчет суставов, не определяемый при МРТ.

Отсутствие сильной корреляции между изменениями оценок эрозий по RAMRIS и оценок по SvdH может быть обусловлено повышенной чувствительностью МРТ по сравнению с рентгенографией в отношении выявления костных эрозий [33–39].

#### Исследование голимумаба при анкилозирующем спондилите

Традиционно принятые оценки анкилозирующего спондилита (АС) включают главным образом наблюдаемые у пациентов субъективные показатели, к которым относятся болевой синдром, утренняя скованность и утомляемость. Объективные показатели активности воспалительного процесса, такие как СРБ или СОЭ, при активном АС могут не повышаться [40].

В недавних рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что с помощью МРТ можно объективно оценивать влияние лечебных вмешательств на АС. В крупнейшем на данный момент визуализационном исследовании ( $n=279$ ) инфликсимаб (ИНФ) почти устранял выявляемый при МРТ воспалительный процесс после 24 нед лечения [41]. Адалimumаб также приводил к стабильному улучшению выявляемого при МРТ воспаления в суставах позвоночника и крестцово-подвздошных сочленениях у пациентов с АС [42]. В менее масштабных контролируемых [43, 44] и открытых [45] исследованиях также использовали МРТ, в некоторых исследованиях данные получали на протяжении 2 лет лечения.

Взрослые пациенты, страдающие АС в течение 3 мес или дольше, с оценкой активности АС  $\geq 4$  (по шкале от 0 до 10 баллов) по индексу (Bath AS Disease Activity Index – BASDAI), оценкой боли в спине  $\geq 4$  по визуально-аналого-

вой шкале (ВАШ, 0–10 см) и недостаточным ответом на применяемые/ранее применявшиеся нестероидные противовоспалительные препараты или болезнь-модифицирующие препараты были рандомизированы (1:1,8:1,8) в группы, получавшие инъекции плацебо, 50 или 100 мг ГЛМ каждые 4 нед.

Серийные МРТ-сканы позвоночника в шейном, грудном и поясничном отделах в сагиттальной плоскости выполняли в положении пациента лежа на спине с помощью томографов с 1,5 Тл и фазовой решетки для позвоночника или квадратных катушек. Использовали следующие последовательности импульсов: T1 в сагиттальной плоскости, турбо спин-эхо или быстрое спин-эхо без подавления сигнала от жировой ткани, а также быструю инверсию – восстановление  $\tau$  (STIR) в сагиттальной плоскости.

Все 23 функциональных позвоночных двигательных сегмента (ПДС; С<sub>II</sub>–S<sub>I</sub>) подлежали изучению и оценке в баллах в отношении активности воспалительного процесса, т. е. гиперинтенсивных очагов поражения костного мозга (отек костного мозга) по данным STIR, и в отношении эрозий с использованием шкалы оценки активности АС позвоночника по данным МРТ (AS spine MRI-activity – ASspMRI-a) score [44, 46, 47]. ПДС определялся как область между двумя воображаемыми горизонтальными линиями, проведенными по серединам двух соседних позвонков. Сначала эксперты оценивали техническую адекватность (качество) изображения отдела позвоночника в целом (шейного, грудного, поясничного) как оптимальную, достаточную для проведения оценки, или не оптимальную, недостаточную для оценки, а затем оценивали при наличии возможности каждый ПДС: 0 (отек костного мозга/эрозии отсутствуют), 1 (незначительный отек костного мозга с вовлечением  $\leq 25\%$  ПДС, эрозии отсутствуют), 2 (умеренный отек костного мозга с вовлечением  $>25\%$ , но  $\leq 50\%$  ПДС, эрозии отсутствуют), 3 (выраженный отек костного мозга с вовлечением  $>50\%$  ПДС, эрозии отсутствуют), 4 (незначительные эрозии с вовлечением  $\leq 25\%$  ПДС с незначительным отеком костного мозга), 5 (умеренные эрозии с вовлечением  $>25\%$ , но  $\leq 50\%$  ПДС и отеком костного мозга) или 6 (выраженные эрозии с вовлечением  $>50\%$  ПДС и отеком костного мозга). ПДС, недоступным оценке, присваивали обозначение «U» (unable to score – невозможно оценить). Общий диапазон оценок по шкале ASspMRI-a составлял 0–138.

Результаты, полученные в подисследовании методом МРТ в рамках клинического исследования GO-RAISE, в котором оценивали ГЛМ при лечении активного АС [48], указывают на то, что этот препарат значительно снижает выявляемую при МРТ активность воспалительного процесса в позвоночнике у пациентов с АС на 14-й неделе. По оценкам ASspMRI-a, подкожное введение как 50 мг, так и 100 мг ГЛМ приводило к более значимому улучшению в сравнении с плацебо. Результаты МРТ позвоночника в ходе последующего наблюдения на 104-й неделе показали, что выявленное ослабление воспалительного процесса сохранялось на протяжении 2 лет лечения.

Улучшение оценок ASspMRI-a коррелировало с улучшением показателя ASDAS – недавно разработанного дифференциально-диагностического инструмента для оценки активности АС (включает данные, полученные от пациента об исходах и уровне СРБ) [49]. Результаты корреляционного анализа также позволяют сделать вывод, что наибольшее уменьшение воспалительного процесса в по-



звоночнике, измеряемого по ASspiMRI-a, вероятно, отмечается у пациентов с более высокой исходной активностью заболевания, которую оценивали по ASspiMRI-a до лечения ГЛМ. Наблюдались слабая или нестабильная корреляция между оценками активности заболевания по MPT и по BASDAI, а также отсутствие корреляций между оценками активности по MPT и другими клиническими параметрами физической функции, боли в спине и утренней скованности. Отмечалась также значимая корреляция оценок ASspiMRI-a и концентрации СРБ. Однако наличие этой связи не вызывает удивления, поскольку и СРБ как острофазовый показатель, и оценка ASspiMRI-a как визуализационный маркер воспалительного процесса в позвоночнике могут рассматриваться в качестве объективных индикаторов воспалительного процесса при АС. В целом лечение ГЛМ значимо снижало выявляемый при MPT воспалительный процесс при АС к 14-й неделе, и это улучшение сохранялось до 104-й недели. Улучшение воспалительного процесса в позвоночнике коррелировало с улучшением, определяемым по ASDAS и уровню СРБ, объективному показателю воспалительного процесса, но не по другим субъективным показателям клинического улучшения.

#### Исследование голимумаба при псориатическом артрите

Ранее сообщалось о клинической эффективности и безопасности использования ГЛМ в течение 24 нед в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GO-REVEAL III фазы, в которое включали пациентов, страдавших активным псориатическим артритом (ПсА). В исследовании GO-REVEAL было рандомизировано 405 пациентов: 113 включили в группу плацебо и по 146 – в группы терапии ГЛМ (в дозах 50 и 100 мг). Было показано, что средние изменения модифицированного индекса ПсА SvdH на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня в объединенной группе пациентов, получавших ГЛМ во всех дозах (-0,09;  $p=0,015$ ), и в группе получавших ГЛМ в дозе 50 мг (-0,16,  $p=0,011$ ) достоверно отличались от таковых в группе плацебо (0,27).

Взрослые больные ПсА, страдавшие активным псориазом (>3 отечных и >3 болезненных суставов), были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, ГЛМ в дозе 50 мг или 100 мг подкожно каждые 4 нед в течение 20 нед. На 16-й неделе пациентов, у которых регистрировалось уменьшение количества отечных и болезненных суставов менее чем на 10%, переводили в маскированную фазу дополнительной терапии (ЕЕ), в ходе которой ранее получавших плацебо переводили на ГЛМ в дозе 50 мг, ранее получавших ГЛМ в дозе 50 мг – на терапию этим препаратом в дозе 100 мг, а получавшие ГЛМ в дозе 100 мг продолжали данную терапию. Пациентов, получавших плацебо и не включенных в фазу ЕЕ, переводили на ГЛМ в дозе 50 мг на 24-й неделе исследования. В настоящей публикации представлены результаты, полученные в течение 1 года наблюдения, в том числе результаты оценки второй (из двух) основной конечной точки (т. е. изменение модифицированного индекса SvdH на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня).

В исследование включали пациентов, у которых не определялся ревматоидный фактор, но которые страдали активным ПсА (>3 отечных и >3 болезненных суста-

вов, а также бляшечный псориаз с размером бляшек >2 см), несмотря на терапию болезнью-модифицирующими или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Не допускалось предшествующее использование других ингибиторов ФНО (ритуксимаба, натализумаба или цитотоксических средств). Напротив, допускалось использование МТ в стабильной дозе <25 мг/нед, НПВП в стабильной дозе и глюкокортикоидов в стабильной дозе <10 мг/сут (в пересчете на преднизон).

Данное исследование имело две основные конечные точки: 1) доля пациентов с улучшением течения заболевания более чем на 20% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на 14-й неделе терапии; 2) изменение модифицированного индекса ПсА SvdH суставов кистей и стоп на 24-й неделе терапии относительно исходного уровня. Рентгенографию выполняли на момент исходной оценки, а также на 24-й и 52-й неделе исследования либо после отмены исследуемого препарата с использованием модифицированных критериев ПсА SvdH. Для оценки изменений, характерных для ПсА, к оригинальному индексу SvdH добавляли индексы выраженности поражения дистальных межфаланговых суставов кисти, а также деформации по типу «карандаша в стакане» или выраженного остеолиза. Таким образом, общий модифицированный индекс ПсА SvdH, варьировавший в диапазоне 0–528, представлял собой сумму индексов выраженности эрозии (от 0 до 320) и индекса выраженности сужения суставной щели (от 0 до 208), включавшую результаты обследования 40 суставов кистей и 12 суставов стоп. При этом более высокие абсолютные значения рентгенологических индексов и более выраженное их увеличение свидетельствовали о более существенном поражении или прогрессировании заболевания.

Что касается изменения общего модифицированного индекса тяжести ПсА SvdH на 24-й неделе относительно исходного уровня (основная конечная точка), то у пациентов, получавших ГЛМ, отмечалось достоверно менее выраженное прогрессирование структурных изменений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (среднее изменение: -0,09 против 0,27;  $p=0,015$ ). При сравнении результатов, полученных при использовании ГЛМ в разных дозах, отмечалось достоверно менее выраженное рентгенологическое прогрессирование при применении ГЛМ в дозе 50 мг по сравнению с плацебо (среднее изменение: -0,16;  $p=0,011$ ), в то время как различие между ГЛМ в дозе 100 мг и плацебо приближалось к уровню статистической значимости (среднее изменение: -0,02;  $p=0,086$ ). Таким образом, результаты основного анализа свидетельствуют о том, что ГЛМ в дозе 100 мг не приводит к замедлению прогрессирования структурных изменений у больных ПсА по сравнению с использованием данного препарата в дозе 50 мг. У пациентов, получавших ГЛМ в комбинации с МТ, отмечалось замедление рентгенологического прогрессирования по сравнению с в монотерапией ГЛМ, что соответствует результатам, полученным при использовании других ингибиторов ФНО при РА и ИНФ при ПсА.

Оценка рентгенологической динамики других структурных изменений, в частности отсутствия новых эрозий или сужения суставной щели, а также изменения общего рентгенологического индекса <0 показала, что ГЛМ замед-

## О Б З О Р

## Динамика рентгенологического прогрессирования на фоне лечения ГЛМ в течение 5 лет

Показатель	1-я группа***	2-я группа#	3-я группа##
Исходное среднее ожидаемое прогрессирование*	2,1	3,1	2,5
Ежегодное среднее прогрессирование**	0,06	0,06	0,01
Среднее изменение показателя по шкале SvdH	0,3	0,3	0,1

**Примечание.** \* – определяется как отношение среднего показателя SvdH к средней продолжительности ПсА на момент включения в исследование; \*\* – определяется как изменение общего показателя SvdH относительно исходного показателя за 5 лет; \*\*\* – пациенты, получавшие плацебо до 16-й или 24-й недели и затем переведенные на ГЛМ в дозе 50 или 100 мг; # – пациенты, получавшие изначально ГЛМ в дозе 50 мг, включая переведенных в дальнейшем на ГЛМ в дозе 100 мг; ## – пациенты, изначально получавшие ГЛМ в дозе 100 мг.

ляет прогрессирование структурных изменений у больных ПсА по результатам рентгенографии, хотя и не всегда дозозависимо, что подтверждало результаты основного анализа.

Выполнение рентгенографии на 52-й неделе позволило оценить соответствующие параметры после завершения 1 года терапии ГЛМ. Было показано, что эффект терапии сохранялся как у пациентов, получавших ГЛМ, так и у пациентов, переведенных ГЛМ в дозе 50 мг на 16-й или 24-й неделе, у которых регистрировалось улучшение значений общего модифицированного индекса тяжести ПсА SvdH. Ранее были опубликованы аналогичные данные об сдерживании прогрессирования рентгенологических изменений при использовании других ингибиторов ФНО [50–52], что свидетельствует о эффекте ингибиторов ФНО при ПсА и их способности модифицировать течение заболевания. Более того, у пациентов, получавших плацебо, несмотря на замедление прогрессирования заболевания после перевода на активную терапию, отмечались более выраженные структурные изменения на 52-й неделе. Это позволяет высказать предположение о том, что данные лекарственные средства должны назначаться всем больным ПсА в ранние сроки заболевания с целью профилактики развития и прогрессирования рентгенологических изменений.

Таким образом, терапия ГЛМ замедляла прогрессирование структурных изменений сустава и оказалась клинически эффективной и безопасной в течение 1 года наблюдения. В целом результаты исследования GO-REVEAL свидетельствуют о постоянной эффективности ГЛМ при подкожном введении каждые 4 нед: снижение выраженности проявлений суставного и кожного поражения у больных активным ПсА, у которых отсутствовал ответ на НПВП или болезнь-модифицирующие препараты. Наряду с улучшением физической функции через 1 год после начала терапии в данном исследовании зафиксировано достоверное уменьшение структурных изменений на 24-й неделе.

На ежегодном конгрессе Американской ассоциации ревматологов в октябре 2012 г. были представлены данные 5-летнего наблюдения пациентов в исследовании GO-REVEAL, характеризующие рентгенологическое прогрессирование [53]. Авторы сделали заключение о том, что ГЛМ практически останавливает деструкцию суставов при ПсА (см. таблицу).

Таким образом, рандомизированные клинические исследования ГЛМ при трех заболеваниях не только показали эффективность препарата, но и подтвердили полученные ранее данные о действии ингибиторов ФНОα на рентгенологическое прогрессирование и выраженность воспаления.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:2272–83.
- Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
- Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21.
- Giovagnoni A., Valeri G., Burroni E., Amici F. Rheumatoid arthritis: follow-up and response to treatment. *Eur J Radiol* 1998;27(Suppl 1):25–30.
- Peterfy C.G. New developments in imaging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2003;15:288–95.
- McQueen F., Lassere M., Edmonds J. et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies: summary of OMERACT 6 MR imaging module. *J Rheum* 2003;30:1387–92.
- Hoving J.L., Buchbinder R., Hall S. et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2004;31:663–75.
- Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E. et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one-year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521–8.
- Ostergaard M., Hansen M., Stoltenberg M. et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthr Rheum* 2003;48:2128–31.
- Conaghan P.G., O'Connor P., McGonagle D. et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:64–71.
- Huang J., Stewart N., Crabbe J. et al. A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in

- shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:407–16.
12. McQueen F., Benton N., Perry D. et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:1814–27.
13. Haavardsholm E.A., Boyesen P., Ostergaard M. et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:794–800.
14. Hetland M.L., Ejlberg B., Horslev-Petersen K. et al., and the CIMESTRA Study Group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68:384–90.
15. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al., and the CIMESTRA Study Group. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis — MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1789–95.
16. Hodgson R.J., O'Connor P., Moorts R. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:13–21.
17. Boyesen P., Haavardsholm E.A., Ostergaard M. et al. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:428–33.
18. Dalbeth N., Smith T., Gray S. et al. Cellular characterization of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis: implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:279–82.
19. Ostergaard M., Peterfy C., Conaghan P. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies: core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system [published erratum appears in *J Rheum* 2004;31:198]. *J Rheum* 2003;30:1385–6.
20. Smolen J.S., van der Heijde D.M., St.Clair E.W. et al., for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with highdose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthr Rheum* 2006;54:702–10.
21. Keystone E., van der Heijde D., Mason D. Jr et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
22. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multi-parameter prospective study. *Arthr Rheum* 2001;44:1736–43.
23. Jansen L.M., van der Horst-Bruinsma I.E., van Schaardenburg D. et al. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:924–7.
24. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al., for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
25. Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [published errata appear in *N Engl J Med* 2001;344:240 and *N Engl J Med* 2001;344:76]. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
26. St.Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al., for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
27. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al., for the PREMIER Investigators. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26–37.
28. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthr Rheum* 2003;48:35–45.
29. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
30. Ejlberg B.J., Vestergaard A., Jacobsen S. et al. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthr Rheum* 2005;52:2300–6.
31. Emery P., Fleischmann R., van der Heijde D. et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthr Rheum* 2011;63:1200–10.
32. Rahman M.U., Buchanan J., Doyle M.K. et al. Changes in patient characteristics in antitumour necrosis factor clinical trials for rheumatoid arthritis: results of an analysis of the literature over the past 16 years. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1631–40.
33. Peterfy C.G. New developments in imaging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2003;15:288–95.
34. Hoving J.L., Buchbinder R., Hall S. et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2004;31:663–75.
35. Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E. et al. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521–8.
36. Ostergaard M., Hansen M., Stoltenberg M. et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthr Rheum* 2003;48:2128–31.
37. Ostergaard M., Pedersen S.J., Dohn U.M. Imaging in rheumatoid arthritis — status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheum* 2008;22:1019–44.
38. Mundwiler M.L., Maranian P., Brown D.H. et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthr Res Ther* 2009;11:94. Comment in *Arthr Res Ther* 2009;11:124.
39. Schett G. Bone marrow edema. *Ann NY Acad Sci* 2009;1154:35–40.

40. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):8–18.
41. Braun J., Landewy R., Hermann K.G. et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthr Rheum* 2006;54:1646–52.
42. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2007;56:4005–14.
43. Baraliakos X., Davis J., Tsuji W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthr Rheum* 2005;52:1216–23.
44. Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthr Rheum* 2003;48:1126–36.
45. Sieper J., Baraliakos X., Listing J. et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1525–30.
46. Inman R.D., Davis J.C. Jr, van der Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3402–12.
47. Braun J., Deodhar A., Inman R. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 19 October 2011. doi:10.1136/ard.2011.154799.
48. Baraliakos X., Brandt J., Listing J. et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthr Rheum* 2005;53:856–63.
49. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheum* 1994;21:2286–91.
50. Van der Heijde D., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial 2. *Arthr Rheum* 2007;56:2698–707.
51. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthr Rheum* 2004;50:2264–72.
52. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al., for the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3279–89.
53. Kavanaugh A. 5 Year Safety, Efficacy, and Radiographic Data in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Results From the Long-Term Extension of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *ACR 2012 Abstr* 2218.

## Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы

А.И. Дубиков

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

*Остеоартроз (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста, тем не менее его лечение требует дальнейшего изучения.*

*Современные представления о патофизиологии ОА, роли субхондральной кости (СК), взаимодействии СК и суставного хряща в процессе развития заболевания меняются. Данные последних исследований позволяют говорить о новых терапевтических стратегиях, одной из которых является применение стронция ранелата с целью замедления прогрессирования разрушения хряща при ОА коленного и тазобедренного суставов.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, субхондральная кость, суставной хрящ, OPG-RANK-RANKL, структурно-модифицирующее действие, стронция ранелат.

**Контакты:** Александр Иванович Дубиков [dottore@vladivostok.com](mailto:dottore@vladivostok.com)

*Osteoarthritis: An old disease, novel approaches*

*A.I. Dubikov*

*Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok*

*Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases in the elderly; nonetheless, its treatment calls for further investigation.*

*Present views are changing on the pathophysiology of OA, the role of the subchondral bone (SB), and an interaction between SB and articular cartilage in the natural history of the disease. Recent data point to novel therapeutic strategies, one of which is to use strontium ranelate in order to delay the progression of chondrolysis in knee and hip OA.*

**Key words:** osteoarthritis, subchondral bone, articular cartilage, OPG-RANK-RANKL, structure-modifying activity, strontium ranelate.

**Contact:** Aleksandr Ivanovich Dubikov [dottore@vladivostok.com](mailto:dottore@vladivostok.com)

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что остеоартроз (ОА) следует рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремодели-

рование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами [1]. Напомним, что ремоделирование тканей подразумевает изменение их геометрических и струк-