

Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом

Хлабошина В.Н., Амирджанова В.Н.

ФГНБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Эндопротезирование — широко распространенный метод лечения заболеваний суставов во всем мире. За последние несколько десятилетий частота эндопротезирования различных суставов значительно возросла — около 1,5 млн операций в год. В статье рассмотрены проблемы эндопротезирования суставов у больных ревматоидным артритом (РА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эти препараты широко используются для лечения не только ранних, но и поздних стадий заболевания, когда уже имеются показания для проведения эндопротезирования суставов, но не удается снизить активность заболевания с помощью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами. Применение генно-инженерной биологической терапии позволяет повысить эффективность контроля над активностью РА в разных стадиях заболевания и улучшить функциональные показатели. Наблюдается увеличение количества пациентов, нуждающихся в эндопротезировании суставов и получающих ГИБП. Приведены данные о безопасности применения ГИБП в периоперационном периоде. Эндопротезирование суставов на фоне такой терапии позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, улучшить функцию оперированного сустава и качество жизни пациентов, а также оказывает влияние на течение РА и дает возможность в большей степени снизить активность заболевания и улучшить контроль над ним.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; эндопротезирование.

Контакты: Виктория Николаевна Хлабошина; mdkhlaboshina@gmail.com

Для ссылки: Хлабошина ВН, Амирджанова ВН. Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(4):72–75.

Biological agents for endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis

Khlaboshina V.N., Amirdzhanova V.N.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

Endoprosthetic replacement is a widely used treatment for joint disease worldwide. In the past few decades, the rate of endoprosthetic replacement of different joints has substantially increased — about 1.5 million operations yearly. The paper considers the problems of endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving biological agents (BAs). The latter are extensively used to treat not only the early, but also late stages of the disease when there are already indications for endoprosthetic joint replacement, but the activity of the disease cannot be diminished by standard therapy with disease-modifying antirheumatic drugs. BA therapy can enhance the efficiency of monitoring the activity of RA in its different stages and improve functional parameters. There is an increase in the number of patients requiring endoprosthetic joint replacement and receiving BAs. Data on the safety of BAs used in the perioperative period are given. Endoprosthetic joint replacement during this therapy makes it possible to decrease the degree of pain syndrome, to improve the function of an operated joint and the quality of life in patients, to affect the course of RA, to lower disease activity, and to improve their monitoring.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; endoprosthetic replacement.

Contact: Viktoria Nikolaevna Khlaboshina; mdkhlaboshina@gmail.com

For reference: Khlaboshina VN, Amirdzhanova VN. Biological agents for endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):72–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75>

Эндопротезирование — широко распространенный метод лечения заболеваний суставов во всем мире. За последние несколько десятилетий частота эндопротезирования различных суставов значительно возросла — около 1,5 млн операций в год [1]. При этом доля пациентов с ревматическими заболеваниями, по данным разных авторов, составляет от 2 до 7% [2]. Ревматоидный артрит (РА) занимает основное место среди ревматических заболева-

ний. Однако за последние 20–30 лет отмечается тенденция к снижению потребности в эндопротезировании у больных РА. Так, по данным шведского национального регистра [3], с 1987 по 1996 г. частота госпитализаций по поводу эндопротезирования при РА снизилась на 16%, а с 1997 по 2001 г. — еще на 12%. Подобные данные были получены и в других странах [2]. Авторы связывают эту тенденцию с внедрением в терапевтическую практику новых

стратегий лечения РА и улучшением контроля над течением заболевания [4–6].

Одной из групп лекарственных средств, способных улучшить контроль над активностью РА, являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эти препараты широко используются для лечения не только ранних, но и поздних стадий заболевания, когда уже имеются показания для проведения эндопротезирования суставов, но не удается снизить активность заболевания с помощью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Применение ГИБП позволяет не только лучше контролировать активность РА, снизить потребность в обезболивающих препаратах, но и подготовить пациентов к операции. Наблюдается тенденция к снижению доли РА в структуре хирургических вмешательств на суставах, однако процент больных, получающих ГИБП во время и после хирургической коррекции, с каждым годом увеличивается. А.А. den Broeder и соавт. [7] сообщили о 3-кратном увеличении с 1997 по 2004 г. числа пациентов, которым назначали ГИБП при подготовке к эндопротезированию суставов, доля таких больных составила 22%. В Японии зарегистрировано увеличение числа пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), которым выполнены ортопедические операции на крупных суставах, с 11,5% в 2005 г. до 52,9% в 2008 г. [8].

Воспаленная синовиальная оболочка при РА продуцирует множество цитокинов и хемокинов, в том числе ФНО α , вызывающих деструкцию суставного хряща. Несмотря на совершенствование методов консервативного лечения, часть больных нуждается в хирургическом лечении пораженных суставов. Поскольку хондроциты также могут продуцировать ФНО, логично предположить, что проведение тотального эндопротезирования крупного сустава может в еще большей степени снизить активность РА и оказать влияние на его течение [9, 10].

В Японии для проверки этой гипотезы М. Hayashi и соавт. [9] провели исследование, в котором оценивали влияние тотального эндопротезирования крупных суставов в комбинации с лечением ингибиторами ФНО α на течение РА. В исследование было включено 45 больных, которые получали ГИБП как до, так и после операции. При оценке средних значений индекса DAS28 оказалось, что в течение года перед операцией они не менялись, хотя пациенты продолжали принимать ГИБП. В то же время через 1 год после операции наблюдалось значимое уменьшение индекса DAS28 у всех пациентов ($3,35 \pm 0,93$) по сравнению с исходным (перед операцией) уровнем ($4,32 \pm 0,99$; $p=0,0007$). В группах с исходно низким индексом DAS28 его значения через 1 год после операции были схожи с таковыми в группе с высоким индексом и составляли в среднем $<3,2$. Средние значения СРБ, СОЭ и матричной металлопротеиназы 3 также улучшились у всех больных по сравнению с уровнем до операции и были наименьшими через 1 год после нее. Снижение уровня СРБ было статистически достоверным ($p=0,016$). У всех больных до операции лечение ГИБП отменяли не менее чем за один период полувыведения препаратов и возобновляли сразу после заживления послеоперационной раны. У 44 из 45 больных послеоперационный период протекал удовлетворительно, не наблюдалось развития инфекции в месте операции или увеличения сроков заживления послеоперационной раны.

Возрастание доли больных, получающих ГИБП, вызывает обеспокоенность врачей, что связано с возможными периоперационными осложнениями. Не секрет, что большинство этих препаратов, воздействуя на различные звенья иммунного ответа, увеличивают риск присоединения инфекции, в том числе реактивации туберкулеза. Поскольку операция сама по себе сопряжена с риском инфицирования, сопутствующая иммуносупрессивная терапия может увеличивать частоту инфекционных осложнений [11–13]. Тем не менее степень влияния этой терапии на возникновение нежелательных явлений (НЯ), в том числе инфекции, в периоперационном периоде неясна [14]. Большинство исследований безопасности биологической терапии в периоперационном периоде посвящено ингибиторам ФНО α и ингибиторам рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6. В.К. Johnson и соавт. [15] не отметили негативного влияния ингибиторов ФНО α на частоту возникновения НЯ у пациентов с РА, которым выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава. В исследование было включено 268 случаев эндопротезирования, в 104 случаях применялись ингибиторы ФНО α . При анализе результатов исследования через 6 мес между группами не обнаружено достоверных различий в частоте возникновения локальных инфекционных осложнений, а также других НЯ (тромбоз глубоких вен, пневмония, легочная эмболия). По данным японских ученых [16], инфликсимаб (ИНФ) также не увеличивал риск развития инфекций или послеоперационных осложнений у пациентов с РА в течение 1 года после ортопедического вмешательства.

А. Kubota и соавт. [14] ретроспективно оценили частоту локальных хирургических инфекций и замедления заживления раны при разных ортопедических вмешательствах у больных РА, получающих ингибиторы ФНО α (ИНФ, этанерцепт – ЭТЦ – и адалимумаб) и ингибиторы рецепторов ИЛ 6 (тоцилизумаб – ТЦЗ). Всего в исследование было включено 554 случая операций на суставах, терапию ГИБП получали 276 больных. Авторы не обнаружили статистически значимых различий в сроках заживления операционной раны и частоте развития локальных инфекций. В небольшом исследовании, в котором изучали влияние ТЦЗ на аналогичные показатели, также не выявлено различий в частоте осложнений между группой больных РА, получавших препарат, и группой контроля. Кроме того, ТЦЗ достоверно подавлял развитие лихорадки и повышение уровня СРБ в послеоперационном периоде по сравнению с группой контроля ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно) [17].

В последнее время появились сообщения о влиянии анти-В-клеточной терапии на риск развития НЯ в послеоперационном периоде. S. Godot и соавт. [18] проанализировали данные 133 пациентов с РА, у которых проведены различные хирургические вмешательства, в том числе 94 ортопедические операции (67% всех операций). Все пациенты до операции получили не менее 2 инфузий ритуксимаба (РТМ) по 1000 мг. Время между операцией и последней инфузией РТМ в среднем составило 6,4 мес. Из 94 больных, подвергшихся ортопедическим операциям, осложнения наблюдались у 7 (7,4%). В основном это были поверхностные и глубокие раневые инфекции, в единичных случаях зарегистрированы глубокий венозный тромбоз, нозокомиальная плевропневмония и замедление заживления раны. По данным однофакторного анализа, с послеоперационными осложнениями ассоциировались только хирургические вме-

О Б З О Р Ы

шатательства на позвоночнике ($p=0,048$), однако не выявлено зависимости этих осложнений от времени, прошедшего с момента введения РТМ до операции. Согласно данным отечественных авторов [19], терапия ГИБП, в том числе РТМ (16 из 37 больных), не сопровождалась развитием инфекционных осложнений в области протеза. При этом применение ГИБП у большинства пациентов позволило уменьшить активность заболевания, снизить потребность в приеме глюкокортикоидов и провести эндопротезирование суставов на более благоприятном фоне.

Несмотря на увеличение количества сообщений об отсутствии негативного влияния ГИБП в периоперационном периоде, ряд авторов [11, 12] сообщает об увеличении частоты инфекционных осложнений на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о том, увеличивают ли ГИБП риск послеоперационных осложнений.

На основании накопленного опыта в разных странах были сформулированы рекомендации в отношении сроков отмены терапии ГИБП перед операцией и ее возобновления после хирургического вмешательства. Хотя до сих пор этот вопрос остается открытым, ученые разных стран пришли к выводу, что при периоперационном планировании необходимо учитывать период полувыведения препарата [20–23]. Данное положение поддерживается и отечественными специалистами [24].

Эндопротезирование суставов у больных, получающих ГИБП, позволяет улучшить качество жизни (восстановление функции сустава и уменьшение боли) и снизить воспалительную активность заболевания в большей степени, чем только назначение ГИБП. Так, K. Nayata и соавт. [16], изучая эффективность и частоту осложнений при различных видах артропластики у больных РА, получающих ИНФ, зарегистрировали значительное снижение уровня СРБ в послеоперационном периоде. В исследовании участвовали 52 пациента с РА. Средняя длительность лечения ИНФ составила 14 (6–31) мес. Через 3 мес после ортопедической операции уровень СРБ значительно снизился (в среднем с 2,9 до 1,25 мг/дл; $p<0,05$) и сохранялся таковым в течение 12 мес. Средний показатель

DAS28, который изначально достигал 5,3, также уменьшился: до $3,1\pm 0,5$ через 3 мес ($p<0,05$), $3,3\pm 0,6$ через 6 мес ($p<0,05$) и $3,5\pm 0,5$ через 12 мес ($p<0,05$). Частота инфекционных осложнений составила 3,8%, что соответствовало общепопуляционному уровню. К ограничениям этого исследования можно отнести небольшое число пациентов, отсутствие контрольной группы и использование только ретроспективных описательных данных для обоснования выводов.

Предшествующая терапия ингибиторами ФНО улучшает общие показатели восстановления у больных РА в послеоперационном периоде. Y. Hirano и соавт. [8] изучали влияние ингибиторов ФНО α на послеоперационное восстановление и заживление ран у пациентов с РА. В исследование было включено 130 больных РА. Пациентов разделили на группы: терапия ингибиторами ФНО ($n=39$; ИНФ либо ЭТЦ) и только БПВП ($n=74$). Всем больным эндопротезирование выполняли впервые. Согласно результатам исследования, частота НЯ при заживлении послеоперационной раны достоверно не различалась между группами. Также не отмечено достоверных различий в уровне общего белка и альбумина крови. В то же время процентное восстановление уровня гемоглобина было значительно выше в группе терапии ингибиторами ФНО, чем в группе терапии только БПВП (96,3 и 90,1% соответственно; $p<0,05$). По мнению авторов, эти результаты подтверждают, что ингибиторы ФНО α не вызывают специфических НЯ при заживлении послеоперационных ран после ортопедических операций у пациентов с РА и могут улучшать процентное восстановление уровня гемоглобина из-за быстрого развития эффекта терапии ингибиторами ФНО.

Таким образом, терапия ГИБП способствует лучшему контролю активности заболевания, а эндопротезирование улучшает функциональное состояние оперированного сустава, приводит к уменьшению боли и улучшению качества жизни пациентов. Вероятность возникновения осложнений, по данным значительной части исследований, можно свести к минимуму при соблюдении рекомендаций по предоперационному ведению больных, получающих ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Teeny SM, York SC, Mesko JW, Rea RE. Long-term follow-up care recommendations after total hip and knee arthroplasty: results of the American Association of Hip and Knee Surgeons' member survey. *J Arthroplasty*. 2003;18:954–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2003.09.001>.
2. JKmsen E, Virta LJ, Hakala M, et al. The decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: a nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthop*. 2013 Aug;84(4):331–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2013.810519>.
3. Weiss RJ, Stark A, Wick MC, et al. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49,802 rheumatoid arthritis patients: results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):335–41. Epub 2005 Aug 3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.039420>.
4. Khan NA, Sokka T. Declining needs for total joint replacements for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):130. DOI: 10.1186/ar3478. Epub 2011 Oct 19.
5. Louie GH1, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983–2007. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):868–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112474>. Epub 2009 Jul 5.
6. Courtney A, Shourt MD, Cynthia S, et al. Utilization of orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population based stud focused on rates of surgery, patient gender and mortality. *J Rheumatol*. 2012 March;39(3):481–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111056>.
7. Den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):689–95.
8. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):495–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1346-1>.
9. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, et al. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):363–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-011-0527-3>.
10. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to

- treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Feb;18(1):31–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.009>.
11. Suzuki M, Nishida K, Soen S, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci*. 2011 Nov;16(6):778–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00776-011-0142-3>.
12. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 May–Jun;25(3):430–6.
13. Fuerst M, Møhl H, Baumgärtel K, Rüther W. Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1138–42.
14. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, et al. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov;22(6):844–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-012-0612-2>.
15. Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, et al. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):617–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121171>.
16. Hayata K, Kanbe K, Chiba J, et al. Clinical factors related to the efficacy and complications of orthopedic surgery for rheumatoid arthritis with infliximab. *Int J Rheum Dis*. 2011 Feb;14(1):31–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01579.x>.
17. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):654–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.090068>.
18. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1874–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22056>.
19. Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Макаров СА, Насонов ЕЛ. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):43–8. [Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Nasonov EL. Complications after endoprosthetic joint replacement in patients receiving genetically engineered biological agents. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):43–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-708>.
20. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedicsurgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):5–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2040-6>.
21. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:451–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0626-3>.
22. Bissar L, Almoallim H, Albazli K, et al. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Open Rheumatol J*. 2013 Aug 19;7:42–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901307010042>.
23. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1197–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a>.
24. Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4)366–75. [Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4)366–75. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.