

УДК 616.711-002.2:615.03

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ
БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА
(ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 6-МЕСЯЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова

Рассматривается динамика шести общепринятых клинических признаков поражения позвоночника при различных видах базисной терапии анкилозирующего спондилита через 6 месяцев от начала лечения. Установлено положительное влияние базисных препаратов (сульфасалазина, метотрексата и ритуксимаба).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; сульфасалазин; метотрексат; ритуксимаб.

**CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENT TYPES OF BASIC
ANKYLOSING SPONDYLITIS THERAPY (BASED ON 6-MONTH STUDIES)**

A. T. Mamasaidov, G. A. Kulchinova

The dynamics of six standard clinical signs of defeat of a backbone is considered at various kinds of basic ankylosing spondylitis therapy after 6 months of treatment. A positive effect of basic medications (sulfasalazine, a methotrexate and rituximab) has been revealed. It was also remarked that the rituximab renders more expressed and early action.

Key words: ankylosing spondylitis; sulfasalazine; methotrexate; rituximab.

Введение. При анкилозирующем спондилите (АС) до сих пор отсутствуют методы лечения, которые бы приводили к стойкой ремиссии болезни у больных [1–3].

До настоящего времени не выявлен этиологический фактор, вызывающий болезнь, из-за чего отсутствуют этиотропные методы лечения АС. Главным направлением в лечении АС является патогенетически обоснованная противовоспалительная терапия с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Из последних наиболее часто в лечении АС применяют сульфасалазин и метотрексат [3–6].

В последние годы в лечении тяжелых форм АС применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а именно: ингибиторы некроза опухоли α (ФНО- α). В частности, есть многочисленные данные рандомизированных клинических исследований о высокой эффективности при АС таких представителей ингибиторов ФНО- α , как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб [7–14]. В то же время имеются литературные данные о применении при АС такой группы ГИБП, как ингибиторы активации В-лимфоцитов. В частности, есть единичные сооб-

щения об использовании анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (Мабтера) в лечении АС, результаты, которых противоречивы [15–19].

Цель исследования – изучить сравнительную эффективность 6-месячного лечения АС тремя базисными лекарственными препаратами: сульфасалазином, метотрексатом и ритуксимабом.

Материал и методы. Исследование проведено у 74 больных достоверным АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям АС. Возраст больных АС варьировал от 16 до 53 лет, продолжительность болезни составляла от 6 месяцев до 13 лет, I степень активности болезни отмечена у 9, II степень активности – 43, III степень активности – 22 больных АС, центральная форма заболевания отмечена у 38 и периферическая – у 36 больных, у большинства больных (67) отмечены II и III рентгенологическая стадии, внесуставные проявления наблюдались приблизительно у 1/3 больных.

Все больные АС методом адаптивной рандомизации были разделены на четыре группы, сопоставимые по клиническим и лабораторным показателям. Были сформированы четыре группы

больных в зависимости от проводимой терапии. Пациенты первой группы (n = 28) принимали только НПВП, пациенты второй группы (n = 20) получали терапию сульфасалазином в дозе 2,0 г в сутки, больные третьей группы (n = 18) принимали метотрексат в дозе 10 мг/нед, а пациенты четвертой группы (n = 8) – ритуксимаб (Мабтера, производства Ля Рош, Швейцария) в дозе 500 мг в/в капельно 2 раза с интервалом 2 недели. Ритуксимаб применяли после предварительного однократного введения кортикостероида (преднизолон 90 мг или метилпреднизолон 100 мг в/в капельно за 20–30 минут до введения ритуксимаба). При этом больные 2-й, 3-й и 4-й групп продолжали прием НПВП в стандартной дозе.

Клинический эффект вышеуказанных базисных препаратов оценивали по таким признакам АС, как боль в позвоночнике (ВАШ), выраженность скованности в позвоночнике по ВАШ, длительность скованности в минутах, выраженность утомляемости по ВАШ в миллиметрах, позвоночный индекс в сантиметрах и индекс активности BASDAI. Оценку вышеуказанных клинических показателей проводили через 6 месяцев от начала лечения.

Результаты исследования. Динамика вышеуказанных клинических показателей на фоне применения НПВП, сульфасалазина, метотрексата и ритуксимаба (Мабтера) через 6 месяцев лечения представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, во всех 4-х группах отмечена динамика всех шести изученных клинических показателей АС.

Боль в позвоночнике во всех четырех группах имела тенденцию к снижению. Но при этом у больных, получавших НПВП, это снижение было недостоверным ($p > 0,05$), а у пациентов, принимавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) снижения этого показателя. Наибольшее снижение выраженности боли в позвоночнике отмечены у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень снижения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Выраженность скованности в позвоночнике во всех четырех группах имела тенденцию к снижению. Но при этом у больных, получавших НПВП, это снижение было недостоверным ($p >$

Таблица 1 – Динамика клинических показателей под влиянием терапии НПВП, СФ, МТС и РТМ у больных АС через 6 месяцев после лечения (M=m)

Показатель	Препарат	Этапы наблюдения							
		до лечения				6 мес.			
		НПВП n=28	СФ n=20	МТС n=18	РТМ n=8	НПВП n=26	СФ n=18	МТС n=18	РТМ n=8
Боль в позвоночнике по ВАШ		61,2 ± 4,01	61,8 ± 3,65	62,9 ± 2,04	64,2 ± 2,1	54,4 ± 3,83	* 53,1 ± 3,29	* 55,7 ± 3,19	** 51,9 ± 4,65
Выраженность скованности в позвоночнике по ВАШ		61,5 ± 3,43	59,3 ± 3,88	59,8 ± 4,66	61,7 ± 4,59	46,8 ± 3,47	* 45,3 ± 3,72	* 46,9 ± 4,88	** 44,5 ± 4,39
Длительность скованности, мин		245,2 ± 37,6	296,5 ± 46,7	273,1 ± 52,2	278,4 ± 53,8	179,8 ± 34,5	* 172,1 ± 32,5	* 188,1 ± 34,3	** 169,6 ± 34,6
Утомляемость по ВАШ, мм		54,3 ± 3,56	57,9 ± 3,69	60,5 ± 3,28	62,5 ± 3,67	60,6 ± 3,57	* 57,4 ± 3,58	* 60,3 ± 3,91	* 56,8 ± 3,99
BASDAI, см		6,1 ± 0,31	6,5 ± 0,39	7,4 ± 0,39	7,6 ± 0,53	3,2 ± 0,91	* 3,0 ± 0,87	* 3,3 ± 0,82	* 2,9 ± 0,91
Позвоночный индекс, см		13,2 ± 1,18	14,4 ± 1,28	15,2 ± 1,02	16,3 ± 1,16	16,9 ± 1,78	* 20,2 ± 1,69	* 18,8 ± 1,86	** 21,8 ± 1,87

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Достоверность различий по отношению к показателям до лечения.

0,05), а у больных, принимавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) снижения этого показателя. Наибольшее снижение выраженности скованности в позвоночнике отмечено у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень снижения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Длительность скованности во всех четырех группах имела тенденцию к снижению, но при этом у больных, получавших НПВП, это снижение было недостоверным ($p > 0,05$), а у больных, принимавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) снижения этого показателя. Наибольшее снижение длительности скованности отмечено у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень снижения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Выраженность утомляемости во всех четырех группах имела тенденцию к снижению, но при этом у пациентов, получавших НПВП, это снижение было недостоверным ($p > 0,05$), а у больных, принимавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) снижения этого показателя. Наибольшее снижение выраженности утомляемости отмечено у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень снижения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Индекс активности BASDAI во всех четырех группах имел тенденцию к снижению. Но при этом у больных, получавших НПВП, это снижение было недостоверным ($p > 0,05$), а у больных, принимавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) снижения этого показателя. Наибольшее снижение индекса активности BASDAI отмечены у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень снижения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Позвоночный индекс во всех четырех группах имел тенденцию к увеличению. Но при этом у больных, получавших НПВП, это увеличение было недостоверным ($p > 0,05$), а у больных, при-

мавших сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, отмечены достоверные ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) увеличения этого показателя. Наибольшее увеличение позвоночного индекса отмечено у больных АС, принимавших в качестве лечения метотрексат и ритуксимаб, но при этом степень увеличения этого показателя при использовании ритуксимаба ($p < 0,01$) была более выраженной, чем при приеме метотрексата ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашей работы показывают, что все базисные лекарственные препараты (сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб) приводят к снижению клинических показателей активности патологического процесса при АС. Сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб, обладая противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, проявляют к концу 6-месячного лечения достоверно высокую клиническую эффективность, чем традиционные НПВП. Биологический препарат ритуксимаб (Мабтера, производства Ля Рош, Швейцария) по клиническому эффекту значительно превышает сульфасалазин и метотрексат в лечении АС. Использованный нами в лечении более тяжелых форм АС новый анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб (Мабтера) может быть рекомендован в качестве базисной терапии АС, особенно при тяжелых и резистентных к лечению формах АС.

Выводы

1. Клиническая эффективность при АС сульфасалазина, метотрексата и ритуксимаба более высокая, чем НПВП.
2. Метотрексат и ритуксимаб (по сравнению с сульфасалазином) предпочтительнее использовать в качестве базисной терапии тяжелых форм АС.
3. Ритуксимаб (Мабтера) может быть рекомендован в качестве базисной терапии при тяжелых, неблагоприятных и резистентных к лечению метотрексатом формах АС.

Литература

1. Агабабова Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Э.Р. Агабабова // I Всероссийский конгресс ревматологов. Саратов, 2003.
2. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 274–275.
3. Чепелева С.Н. Контролируемая оценка сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите / С.Н. Чепелева, Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина // Научно-практическая ревматология. 2001. Т. 4. С. 32–37.
4. Чичасова Н.В. Лечение воспалительных ревматических заболеваний в клинической практике /

- Н.В. Чичасова // РМЖ. 2002. Т. 10 (22). С. 1026–1031.
5. *Braun J.* Efficacy of sulfasalazine in indifferntiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis-a multicenter randomized controlled trial / J. Braun, R. Alten et al. // Annual European Congress of Rheumatology. EULAR. 2004. SAT0088.
 6. *Creemers M.C.W.* Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study / M.C.W. Creemers, M.J. Franssen, B.A. Levinus // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. P. 1104–1107.
 7. *Насонов Е.Л.* Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α) в ревматологии: новые факты и идеи / Е.Л. Насонов // РМЖ. 2004. Т. 12(20). С. 1123–1128.
 8. *Bosch F. van van den.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor (infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy / F. van van den Bosch, D. Baeten, E. Kruithof et al. // *Arth. Rheum.* 2002. Vol. 46 (3). P. 755–765.
 9. *Brandt J.* Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis / J. Brandt, H. Haibel, J. Sieper, Braun J. et al. // *Arth. Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 1667–1675.
 10. *Brandt J., Sieper J., Braun J.* Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002. Vol. 20 (6, suppl. 28). P. 106–110.
 11. *Brandt J.* Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup / J. Brandt, J. Sieper, J. Braun // *Arth. Rheum.* 2001. Vol. 44. P. 2936–2937.
 12. *Braun J.* Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: international experience / J. Braun, J. Sieper et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol 61 (Suppl. III). P. 51–60.
 13. *Calin A.* A multicentre, placebo-controlled trial of enbrel in ankylosing spondylitis / A. Calin, B. Dijkmans, P. Emery // Annual European Congress of Rheumatology. EULAR. 2003. OP0097.
 14. *Davis J.C.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (et anercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised, controlled trial / J.C. Davis, D. van der Heijde, J. Braun, M. Dougados et al. // *Arth. Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 3230–3236.
 15. *Насонов Е.Л.* Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека / Е.Л. Насонов // РМЖ. 2007. № 15. С. 1–6.
 16. *Насонов Е.Л.* Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1 (Прил.). С. 3–22.
 17. *Протопопов М.С.* Ритуксимаб как альтернатива иФНО в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом / М.С. Протопопов, С.А. Лапшина, Л.И. Мясоутова // Сб. докл. Алматы. 2012. С. 79–80.
 18. *Looney R.J.* Update of the use of rituximab for intractable rheumatoid arthritis / R.J. Looney // *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2009. Vol. 1. P. 83–94.
 19. Different Response to Rituximab in TNF Blocker-Naive Patients With active AS and in whom tumor Necrosis factor Blockers have failed / I.H. Song, F. Heldmann, M. Rudwaleit // *Arthritis and rheumatism.* 2010. Vol. 62. P. 1290–1297.