

А.Г. Бочкова¹, О.А. Румянцева¹, Т.В. Дубинина¹, А.В. Левшакова², О.Ю. Вакуленко¹, С.О. Красненко¹, Ш.Ф. Эрлес¹¹НИИР РАМН, ²Научный центр неврологии РАМН, Москва

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ И МРТ-СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ

Контакты: Анна Георгиевна Бочкова botchkova@inbox.ru

Цель. Получение собственного опыта терапии адалимумабом (АДА) у больных анкилозирующим спондилитом (АС), а также уточнение влияния АДА на определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) воспалительные изменения (ВИ) в позвоночнике и энтезисах пяток при краткосрочном использовании данного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).

Материал и методы. В открытое наблюдение включено 14 пациентов с определенным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [4] диагнозом АС, а также 3 пациента с ранним недифференцированным спондилоартритом (нСпА). Для диагностики нСпА использовались критерии ESSG. Для оценки активности, кроме индекса BASDAI, был впервые применен новый международный индекс активности АС — ASDAS, предложенный группой ASAS в 2009 г. Дополнительным критерием активности АС было наличие определяемых при МРТ ВИ в грудном отделе позвоночника, крестцово-подвздошных суставах (КПС) или пяточных костях (у больных с энтезисами пяток). Результаты применения АДА оценивались на 4-й и 14-й неделях исследования. Эффективность терапии оценивалась по критериям ASAS, учитывались 40% улучшение, частичная ремиссия, отдельно оценивалось 50% улучшение по индексу BASDAI. Главным критерием эффективности было число пациентов, достигших частичной ремиссии после 6 инъекций АДА.

Результаты. Медиана (Ме) возраста всех пациентов составила 31,6 года [крайние значения (кз): 22–56]; Ме длительности заболевания — 72 мес [кз: 11–264]. HLA-B27 выявлен у 83% пациентов. Артрит периферических суставов был у 12 больных, энтезисы — у 9. После 2 нед терапии АДА частичная ремиссия была зарегистрирована у 17,8% пациентов, после 12 нед терапии — у 41%; 40% улучшение по критериям ASAS наблюдалось у 58,8% пациентов после 2 нед и более чем у 76,6% — после 6 нед терапии. Индекс активности BASDAI снизился после 2-й инъекции АДА на 50% и более у 47%, после 6-й инъекции — у 86,6% больных с исходно высоким индексом. Индекс активности ASDAS соответствовал низкой активности после 2 нед терапии у 67%, а после 12 нед терапии — у 75% пациентов, имевших исходно высокую активность по этому индексу (>3,0). У 3 пациентов было достигнуто 100% клиническое улучшение состояния энтезисов пяток, подтвержденное данными МРТ-обследования. Ме ВИ в грудном отделе позвоночника через 12 нед терапии хотя и значительно уменьшилась — с 8 (9) до 0 (1), — но различия были не достоверны ($p=0,07$). Через 12 нед терапии полностью исчезли ВИ в грудном отделе у 1 пациента.

Выводы. Улучшение на фоне терапии АДА часто развивалось уже после первых 2 инъекций АДА и сохранялось после 12 нед терапии. АДА быстро и значительно уменьшает выраженность воспаления в структурах позвоночника и энтезисах по данным МРТ.

Ключевые слова: адалимумаб, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, энтезит, сакроилиит

THE FIRST EXPERIENCE IN USING ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: CLINICAL AND MRI COMPARISONS OF THE RESULTS OF THERAPY

A.G. Bochkova¹, O.A. Rumyantseva¹, T.V. Dubinina¹, A.V. Levshakova², O.Yu. Vakulenko¹, S.O. Krasnenko¹, Sh.F. Erdes¹¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences;²Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Anna Georgiyevna Bochkova botchkova@inbox.ru

Objective: To gain experience with adalimumab therapy in patients with ankylosing spondylitis (AS) and to clarify the effect of the drug on MRI-detectable inflammatory changes (IC) in the vertebral column and heel enthesitis with the short-term use of this gene engineering biological.

Subjects and methods. This open-label observation included 14 patients diagnosed as having AS in accordance with the modified New York criteria [4] and 3 patients with early undifferentiated spondyloarthritis (uSA). The ESSG criteria were used for the diagnosis of uSA. In addition to the BASDAI index, the new international index for disease activity in AS (ASDAS) proposed by the ASAS group in 2009 was first employed to assess the activity of AS. MRI-detectable IC in the thoracic spine, sacroiliac articulation, AND heel bones (in patients with heel enthesitis) was an additional criterion for AS activity. The results of adalimumab use were assessed at weeks 4 and 14 of the study. The efficiency of therapy was evaluated by the ASAS criteria, 40% improvement was taken into account, 50% improvement and partial remission were separately assessed; 50% improvement was assessed by the BASDAI index. The number of patients who had achieved partial remission after 6 adalimumab injections is the major efficiency criterion.

Results. The median (Me) age of all the patients was 31.6 years [range 22–56]; the Me disease duration was 72 months [range 11–264]. HLA-B27 was detected in 83% of the patients. Peripheral arthritis and enthesitis were present in 12 and 9 patients, respectively. Partial remission was recorded in 17.8 and 41% of patients after 2- and 12-week adalimumab therapy, respectively; 40% ASAS improvement was observed in 58.8 and 76.6% of patients after 2- or more and 6-week therapy, respectively. The BASDAI activity index was decreased by 50% or more in 47 and 86.6% of the patients with the baseline high index after 2 and 6 injections, respectively. The ASDAS activity corresponded to low activity in 67 and 75% of the patients having the baseline high activity in this index (>3.0) after 2- and 12-week therapy, respectively. In 3 patients, 100% clinical improvement in heel entheses was achieved, as confirmed by MRI data. Although the Me IC in the thoracic spine substantially diminished from 8 (9) to 0 (1) following 12-week therapy, the differences were insignificant ($p=0.07$). After 12-week therapy, thoracic IC completely disappeared in one patient.

Conclusion. Adalimumab therapy-induced improvement was frequently seen after just the first two injections of adalimumab and preserved

after 12-week therapy. Adalimumab rapidly and considerably reduces the magnitude of inflammation in the spinal structures and entheses, as evidenced by MRI data.

Key words: *adalimumab, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, enthesitis, sacroiliitis*

Клиническая оценка ингибиторов фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) при спондилоартритах (СА) вызывает особый интерес в связи с ограниченными возможностями лечения многих больных и небольшим количеством препаратов, способных сдерживать прогрессирование болезни. В 2006 г. в России для лечения анкилозирующего спондилита (АС) зарегистрирован адалимумаб (АДА) — моноклональные человеческие антитела к ФНО- α . Его эффективность убедительно продемонстрирована в многочисленных открытых и плацебо-контролируемых исследованиях, в которых показано, что первые признаки улучшения отмечаются уже через 2 нед после первой инъекции АДА, а максимальный эффект достигается к 8–12-й неделе лечения и устойчиво сохраняется в течение 4 лет терапии [1, 3].

В 2008–2009 гг. в НИИР РАМН было проведено 12-недельное открытое наблюдение по оценке эффективности и переносимости АДА у 12 больных АС. Еще 5 пациентам препарат назначался в реальной клинической практике. В данной статье подводятся итоги применения АДА в течение 12 нед у всех 17 пациентов. Известно, что результаты терапии, достигнутые в течение первых 3 мес лечения анти-ФНО препаратами, обычно мало изменяются в процессе дальнейшего лечения, поэтому мы считаем проведение такого анализа целесообразным. За этот период обычно выясняются не только индивидуальная эффективность препарата, но и основные нежелательные явления. Кроме того, недавно появились данные о том, что ингибиторы ФНО- α , в частности АДА, значительно уменьшают выраженность воспаления на МРТ у больных АС даже при краткосрочном лечении — 12 нед [14, 21].

Целью нашего исследования было получение собственного опыта терапии АДА у больных АС, а также уточнение влияния АДА на выявляемые при МРТ воспалительные изменения в позвоночнике и энтезисах пяток при краткосрочном использовании данного генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).

Материал и методы

В открытое наблюдение включались пациенты с определенным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [4] диагнозом АС, а также пациенты с ранним недифференцированным спондилоартритом (нСпА). Для диагностики нСпА использовались критерии ESSG [5]. Отбор пациентов для лечения АДА проводился в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению АС (ASAS) [6], предлагающими основываться на стойкой высокой активности болезни, сохраняющейся несмотря на адекватное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а у больных с периферическим артритом/энтезитом — на неэффективности сульфасалазина и локальной терапии глюкокортикоидами (ГК). При отсутствии высокой активности учитывалось положительное мнение эксперта (экспертом была старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов А.Г. Бочкова).

Для оценки активности, кроме индекса BASDAI, был впервые применен новый международный индекс активности АС — ASDAS, предложенный группой ASAS в 2009 г. [8]. Дополнительным критерием активности АС было наличие определяемых при МРТ воспалительных изменений

(ВИ) в позвоночнике (наиболее пораженном отделе, чаще грудном), крестцово-подвздошных суставах (КПС) или пяточных костях (у больных с энтезитами пяток) [9].

МРТ всех отделов позвоночника, КПС и стоп проводили исходно не более чем за 1 мес до начала терапии и не более чем через 2 нед после проведения 6-й инъекции АДА. МРТ позвоночника и КПС проводили в отделении лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН на аппарате Magnetom Symphony фирмы Siemens (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. МРТ позвоночника осуществляли в сагитальной и аксиальной плоскостях. За ВИ принимали зоны сигнала повышенной интенсивности в режиме T2—FS в телах позвонков, задних и/или латеральных структурах позвоночника (дужках позвонков, поперечных или остистых отростках, надостистых или других связках позвоночника, головках ребер), а также при обнаружении выпота в полости дугоотростчатых или других синовиальных суставов позвоночника. Подсчет ВИ проводили только в телах позвонков в сагитальных проекциях Канадским методом счета (The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada MRI index — SPARSS) [10]. ВИ в задних структурах оценивали по принципу «есть/нет», при этом учитывали число пациентов с выявленными ВИ в задних структурах. Оценку проводили отдельно ревматолог и радиолог, причем последний не был информирован о проводимой терапии и возможной положительной динамике ВИ.

МРТ стоп (для визуализации пяточных костей) в боковой и коронарной проекциях проводилась в Научном центре неврологии или в НИИР РАМН (аппарат Artrosan фирмы Esaote, 0,25 Тесла). Оценивали костномозговой отек пяточных костей, ВИ плантарной фасции, области ахиллового сухожилия (в подахилловой и преахилловой сумках).

Всем пациентам до начала терапии АДА проводилось всестороннее клиническое и лабораторное обследование, включавшее рентгенологическое исследование легких и оценку внутрикожной туберкулиновой пробы. Пациенты, ранее перенесшие туберкулез, а также больные с положительной туберкулиновой пробой в исследование не включались. Кроме того, критериями исключения были любые активные или часто рецидивирующие инфекции, серьезные сопутствующие заболевания, применение АДА в прошлом.

Адалимумаб (препарат Хумира компании Abbot) применялся подкожно в разовой дозе 40 мг, с интервалом в 2 нед в течение 12 нед. Все пациенты в течение 12 нед должны были принимать ранее назначенные НПВП, кроме 1 больной с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), которая не принимала исходно НПВП в связи с плохой переносимостью. Еще 1 пациент принимал, кроме НПВП, преднизолон в дозе 5 мг/сут.

Результаты применения адалимумаба оценивались на 4-й и 14-й неделях исследования (через 2 нед после 2-й и 6-й инъекций АДА). Эффективность терапии оценивали по критериям ASAS; учитывали 40% улучшение, частичную ремиссию, отдельно оценивали 50% улучшение по индексу BASDAI. Главным критерием эффективности было число пациентов, достигших частичной ремиссии после 6 инъекций АДА. Для получения более полных результатов эффективности терапии использовались также следующие по-

казатели: глобальная оценка пациентом своего самочувствия, ночная боль в позвоночнике, утренняя скованность в позвоночнике (длительность и выраженность), число воспаленных суставов (из 44 суставов), число болезненных энтезисов (энтезиты пяток оценивались отдельно), тест Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки, величина СОЭ, функциональный индекс BASFI [11].

Проводилась дополнительная оценка эффективности АДА по данным МРТ: основным критерием эффективности было изменение общего числа выявляемых при МРТ ВИ в позвоночнике до и после 12 нед терапии, а при энтезитах пяток учитывалось количество больных с полной регрессией ВИ в пяточных костях.

Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (НЯ; особое внимание обращалось на инфекции) и регулярного контроля гематологических и биохимических показателей крови, общего анализа мочи, уровня антинуклеарных антител методом непрямой иммунофлюоресценции на срезах печени крыс.

Перед включением в исследование все 12 пациентов подписывали информированное согласие, текст которого, а также протокол исследования были одобрены локальным Комитетом по этике.

Эффективность оценивалась по принципу назначенного лечения (intent-to-treat). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Статистика-6». Использовались непараметрические методы: тест Вилкоксона для сравнения медиан до и после лечения, точный критерий Фишера для сопоставления числа больных с улучшением.

Результаты

Общая исходная характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Диагнозу достоверного идиопатического АС соответствовали 14 пациентов, 3 больных соответствовали диагнозу нСПА. У 5 пациентов (2 — с АС, 3 — с нСПА) длительность заболевания не превышала 3 лет. Исходно высокая активность АС по индексу BASDAI (≥ 4) отмечалась у 15 пациентов, по индексу ASDAS ($\geq 3,5$) — у 12. Несовпадение активности при использовании этих индексов наблюдалось в 3 случаях. У 1 пациента высокий индекс BASDAI (5) был связан с 4-м вопросом (боль в энтезисах), а этот показатель не учитывается в индексе ASDAS. У 2 других пациентов с высокой активностью по индексу BASDAI была нормальная СОЭ, поэтому индекс ASDAS оказался у них низким ($>2,1$). У 2 больных отмечалась низкая активность АС по обоим индексам: у одной пациентки с ранним АС показанием к назначению АДА был прогрессирующий артрит височно-нижнечелюстных суставов, у другого больного — стойкий энтезит пяток (более 2 лет).

Оценка эффективности. Все 6 инъекций АДА получили 12 пациентов, включенных в краткосрочное наблюдение, и 4 из 5 пациентов, лечение которых осуществлялось в реальной клинической практике. У 1 пациентки АДА был отменен после 1-й инъекции из-за развившегося НЯ (аллергический дерматит). Тем не менее результаты лечения этой пациентки включены в анализ, поскольку она отмечала длительный положительный эффект (более 6 мес) даже после 1 инъекции АДА. Результаты оценки эффективности по критериям ASAS приведены в табл. 2. Уже после 2 нед терапии АДА частичная ремиссия (главный критерий эффективности) была зарегистрирована у 17,8% пациентов. После 12 нед терапии число пациентов с частичной ремиссией достигло 41%. Было отмечено 40% улучшение по кри-

териям ASAS более чем у половины пациентов после 2 нед и более чем у 3/4 — после 6 нед терапии. Индекс активности BASDAI снизился после 2-й инъекции АДА на 50% и более у 8 (47%) больных, после 6-й инъекции — у 13 из 15 (86,6%) с исходно высоким индексом. Индекс активности ASDAS соответствовал низкой активности после 2 нед терапии у 8 (67%) пациентов, а после 12 нед терапии — у 9 (75%) из 12, имевших исходно высокую активность по этому индексу ($>3,0$).

Динамика изменений всех проанализированных клинических показателей, включая показатели подвижности позвоночника, характеризовалась следующей общей тенденцией: наибольшие изменения отмечались уже после первых 2 нед терапии АДА, а после 12 нед положительные изменения нарастали. Статистически значимая положительная динамика ($p < 0,05$) была установлена в отношении большинства проанализированных показателей, за исключением общего числа болезненных энтезисов, которые наблюдались исходно у 9 пациентов ($p = 0,13$). Достоверно уменьшились ночная боль ($p = 0,001$), скованность в позвоночнике ($p = 0,005$) и число воспаленных суставов ($p = 0,002$), улучшились глобальная оценка активности пациентов ($p = 0,001$), функциональный индекс BASFI ($p = 0,001$), показатели подвижности грудного и поясничного отделов позвоночника: симптом Шобера ($p = 0,004$), дыхательная экскурсия грудной клетки ($p = 0,0005$; табл. 3).

Ночная боль в позвоночнике через 2 нед терапии полностью исчезла у 6 из 14 больных (42,8%), еще у 5 (36,8%) она уменьшилась на 50% и более и полностью прошла через 12 нед терапии АДА.

Число пациентов, у которых исходно имелись воспаленные суставы, через 2 нед терапии АДА снизилось с 12 до 5 (на 58%), а после 12 нед — до 2 (на 66%). В ходе исследования развития болей и/или воспаления в исходно неизмененных суставах не отмечалось.

Болезненность энтезисов перестала определяться после 12 нед терапии у 7 из 9 больных, исходно имевших энтезиты различных локализаций. Медиана (Me) общего числа энтезисов уменьшилась значительно, но недостоверно. Энтезиты в области пяточных костей оценивались отдельно и исходно отмечались у 5 больных в 9 пятках. У 3 пациентов было достигнуто 100% клиническое улучшение состояния энтезисов пяток, подтвержденное данными МРТ-исследования (рис. 1), у 2 — к 12-й неделе терапии удалось добиться 40% улучшения в отношении болей в области энтезисов пяток. В ходе лечения развития болезненности и/или воспаления в ранее неизмененных энтезисах не отмечалось.

Из 12 пациентов с исходно увеличенной СОЭ через 2 нед терапии АДА она нормализовалась у 4, снизилась на 50% и более также у 4 и возросла незначительно у 1 больного (хотя у него отмечалось 20% улучшение по критериям ASAS). После 12 нед терапии СОЭ была нормальной в 5 случаях (42%), снизилась на 50% и более — в 3. У оставшихся 4 пациентов СОЭ существенно не изменилась и оставалась высокой.

Хотя фоновая терапия не должна была меняться в течение всего периода терапии, у 1 пациента НПВП были отменены из-за повышения уровня печеночных ферментов. После отмены диклофенака эти показатели нормализовались, и лечение АДА было продолжено без изменения интервалов между инъекциями. Еще у 1 больного доза диклофенака была уменьшена со 150 до 100 мг в день после 2-й инъекции АДА в связи с плохой переносимостью препара-

Таблица 1

Общая исходная характеристика больных АС ($n=17$)

Пол, м/ж	10/7
Возраст, годы*	31,6 (26–36); [22–56]
Длительность АС, мес*	72 (15–32) [11–264]
Стадия сакроилиита по Келгрену, n	
IV	4
III	9
II (двусторонний)	1
I	3
HLA-B27 +, n	14 (83%)
Артрит периферических суставов, n	12 (70%)
Энтезиты, n	9
в том числе энтезиты в области пяток, n	5
BASDAI (ЧРШ 0–10)*	4,7 (4–5,4); [0,5–7,3]
BASFI (ЧРШ 0–100)*	4 (2–5,7); [0–7,9]
СОЭ (мм/ч)	29 (9–54); [3–70]
Качество жизни (5QD)	0,55 (0,52–0,62); [-0,18 -0,62]
Экскурсия грудной клетки, см	4 (2,75–6); [0–9]
Тест Шобера	3,5 (3–5); [0,5–7]
Прием НПВП, n	17

*Приведены Ме, 25 и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках); n — число пациентов.

Таблица 2

Оценка эффективности лечения по критериям ASAS ($n=17$)

Эффект терапии	После 2-й инъекции	После 6-й инъекции
Улучшение не менее чем на 20%	15 (88,2%)	15 (88,2%)
Улучшение не менее чем на 40%	10 (58,8%)	13 (76,4%)
Частичная ремиссия	3 (17,6%)	7 (41,1%)
50% улучшение BASDAI	8/15 (53%)	13/15 (76,5%)
Улучшение ASDAS	8/12 (67%)	9/12 (75%)
Отсутствие улучшения (меньше 20%)	2 (11,7%)	2 (11,7%)

та (дискомфорт со стороны ЖКТ), эти жалобы наблюдались у него и до начала терапии АДА.

У 9 пациентов с болями в каком-либо отделе позвоночника (или активным спондилитом на момент обследования, или в анамнезе) была проведена МРТ всех отделов позвоночника, у 1 больной с ранним АС — МРТ КПС, у 5 — МРТ стоп (пяточных костей) исходно и после 12 нед лечения АДА. ВИ в каком-либо отделе позвоночника были выявлены у 8 пациентов. Подсчет ВИ проводился у 7 пациентов, из анализа была исключена больная ранним АС, у которой были выявлены изменения в 2 реберно-позвоночных суставах в аксиальных проекциях, которые нельзя было посчитать ныне существующими методами счета. Всего же ВИ в задних структурах позвоночного столба (остистые от-

ростки, реберно-поперечные суставы, дужки, дугоотростчатые суставы) были выявлены у 5 пациентов. Поскольку у всех 7 пациентов выявлялись ВИ в грудном отделе позвоночника, а ВИ в шейном и поясничном отделах наблюдались реже (соответственно в 1 и 3 случаях), анализ динамики ВИ проведен только в грудном отделе. Ме ВИ различалась недостоверно как исходно ($p=0,78$), так и после терапии АДА ($p=0,68$) при подсчете ревматологом и радиологом. Через 12 нед терапии Ме ВИ, хотя и значительно уменьшилась — с 8 (9) до 0 (1), — но различия были недостоверны ($p=0,07$; рис. 2; табл. 4). Через 12 нед терапии полностью исчезли ВИ в грудном отделе у одного пациента. У другого пациента, без клинического улучшения, Ме ВИ осталась без изменений. Отмечалось полное разрешение воспалительного отека в области правого КПС у больной с ранним АС (рис. 3). Динамика ВИ в области энтезисов пяток представлена в табл. 5 и на рис. 1.

Неэффективность препарата установлена у 2 больных АС, которым проводилось лечение АДА в реальной клинической практике.

Оценка переносимости. За время исследования отмечено в общей сложности 7 НЯ, развившихся у 5 (29,3%) пациентов; все они считались связанными с АДА. Мы не наблюдали серьезных НЯ, но у 1 пациентки АДА был отменен из-за аллергического дерматита, развившегося на следующий день после первой инъекции. Через 2 ч после инъекции АДА у больной появилась реакция в месте введения препарата (рис. 4, а), а затем в течение суток появилась и распространилась на все тело аллергическая сыпь (рис. 4, б). Общее состояние пациентки не ухудшалось, однако при лабораторном обследовании были выявлены повышение в 3 раза гамма-глута-

милтранспептидазы и небольшая протеинурия (до 0,9 г/л), больной была назначена терапия ГК (дипроспан 1,0 мл внутримышечно однократно). Через 3 дня элементы дерматита полностью исчезли, анализы крови и мочи через 5 дней нормализовались. При детальном разборе этого НЯ впоследствии было выяснено, что у пациентки в детстве отмечалась выраженная аллергическая реакция на сырой куриный белок. После отмены АДА улучшение, достигнутое у этой больной после 1 инъекции препарата, сохранялось более 6 мес.

Аллергический дерматит после первой инъекции наблюдался нами еще в 1 случае, однако его выраженность и длительность (1 сут) были значительно меньшими, назначались дополнительно антигистаминные препараты. Одновре-

Таблица 3

Динамика отдельных показателей на фоне терапии АДА

Показатель	Исходно	После 2-й инъекции	<i>p</i>	После 6-й инъекции	<i>p</i>
Глобальная оценка пациента (ЧРШ, 0–10 баллов)	5,6 (5–6); [3–8]	3 (1–4); [0–6]	0,001	1 (0–3); [0–6]	0,001
Ночная боль в позвоночнике (ЧРШ, 0–10 баллов)	4,3 (1,6–7); [0–8]	0 (0–2); [0–4]	0,001	0 (0–0); [0–4]	0,001
Утренняя скованность (ЧРШ, 0–10 баллов)	5 (3–6); [1–7]	2 (0–3); [0–5]	0,001	0 (0–1); [0–6]	0,0005
Число воспаленных суставов (0–44), <i>n</i> =10	2 (0–2); [0–8]	0 (0–1); [0–8]	0,004	0 (0–0); [0–8]	0,002
Число болезненных энтезисов (0–15), <i>n</i> =9	2 (0–2); [0–7]	0 (0–1); [0–2]	0,61	0 (0–0); [0–1]	0,13
BASDAI (ЧРШ, 0–10 баллов)	4,7 (4–5,4); [0,5–7,3]	2,1 (1–3,4); [0–5]	0,02	0,5 (0,2–2,4); [0–5]	0,003
ASDAS	3,6 (2,5–4,2); [1,2–4,7]	1,7 (1,3–2,7); [0,5–4,5]	0,003	1,5 (0,9–1,7); [0,5–4,5]	0,003
BASFI (ЧРШ, 0–10 баллов)	4 (2–5,7); [0–7,9]	1,2 (0,6–2,2); [0–5,3]	0,0008	0,5 (0,2–2); [0–5]	0,001
Индекс Шобера, см	3,5 (3–5); [0,5–7]	4,5 (3,75–5); [0,5–7]	0,02	5,0 (4–5,5); [0,5–7]	0,004
Дыхательная экскурсия грудной клетки, см	4 (2,75–6); [0–9]	5,5 (3,5–7); [1–10]	0,0008	6 (5–7); [1–10]	0,0005
СОЭ, мм/ч*	29 (9–54); [3–70]	12 (5–34); [2–55]	0,009	9 (5–18); [2–50]	0,003

Примечание. Приведены Ме, 25% и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках); *n* – число пациентов; *p* – критерий Вилкоксона (сравнение данных, полученных после 2-й и 6-й инъекций исходных величин). ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

*Норма: мужчины ≤10 мм/ч; женщины ≤15 мм/ч.

менно у этого пациента было отмечено повышение уровня аминотрансфераз в 2 раза. И дерматит, и лабораторные изменения быстро прошли, и при последующем лечении в течение 12 нед препарат переносился хорошо, дополнительных назначений ГК и антигистаминных препаратов не требовалось.

У 3 пациентов также после 1-й инъекции АДА наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови более чем в 2 раза. У всех этих больных исходно уровень лабораторных показателей функции печени был нормальным, антитела к вирусам гепатита В и С отсутствовали. В течение периода повышения уровня печеночных ферментов клинических признаков поражения печени, в том числе желтухи, увеличения размеров органа, не отмечалось. Развитие лабораторных признаков гепатотоксичности вынудило нас удлинить интервал между инъекциями у одного пациента, но не более чем на 3 дня, и отменить сопутствующие лекарственные препараты (НПВП) и назначить урсодезоксихолевую кислоту и антигистаминные препараты у другого пациента. В итоге во всех 3 случаях лабораторные показатели функции печени полностью и стойко нормализовались. Кроме этого, у 2 больных наблюдались острые инфекции верхних дыхательных путей, в 1 случае осложнившиеся острым бронхитом. Проявления

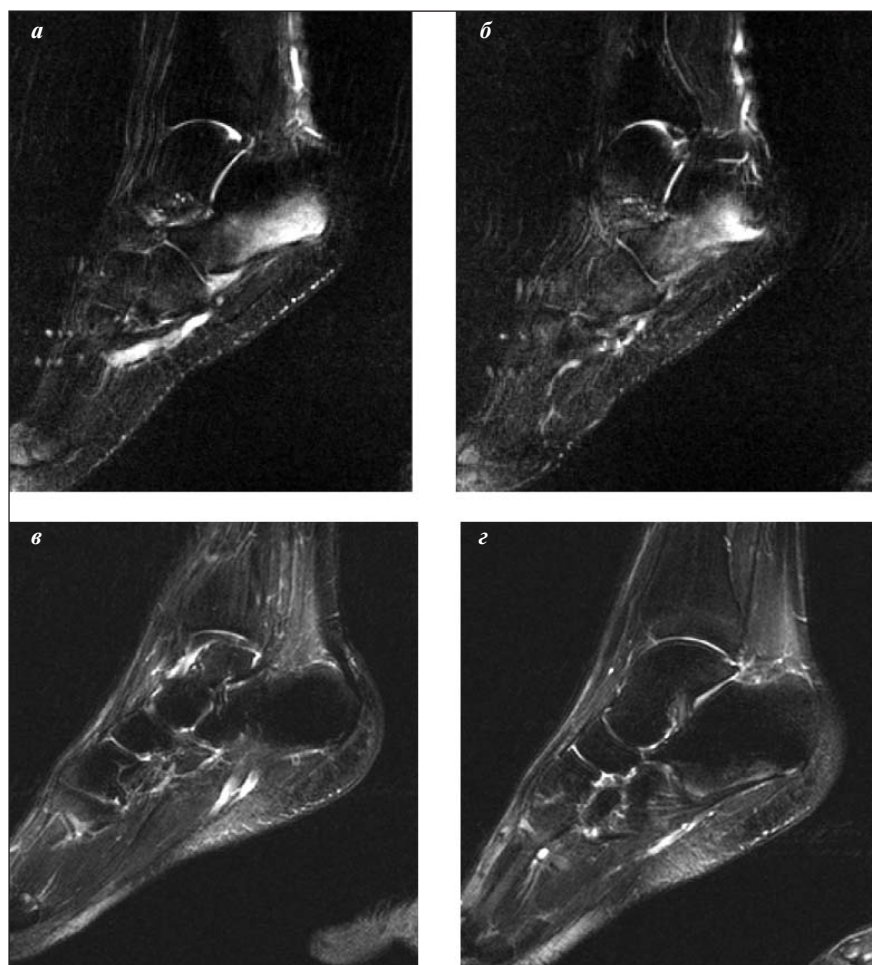


Рис. 1. Больной Ш., 24 лет, длительность нСпА – 17 мес. Остеит пяточных костей до (а, б) и после 6 инъекций АДА (в, г)

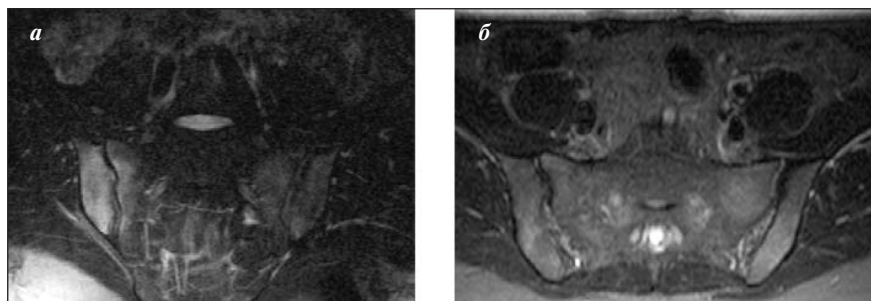


Рис. 2. Больной М., 40 лет, длительность АС — 22 года. Передний спондилит ThIV, ThVIII-XI, задний спондилит ThVI-VII исходно (а) и задний спондилит значительно меньшей выраженности в ThVI-VII после 6 инъекций АДА (б)

Таблица 4

Динамика определяемых при МРТ ВИ в грудном отделе позвоночника исходно и после 12 нед терапии АДА. Канадский метод счета ВИ (SPARSS max-108)

Врач	Исходно	После лечения	p
Ревматолог*	8 (0–20); [0–33]	0 (0–4); [0–10]	0,07
Лучевой диагност*	9 (0–11); [0–32]	1 (0–4); [0–12]	0,07

*Приведены Ме, 25 и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

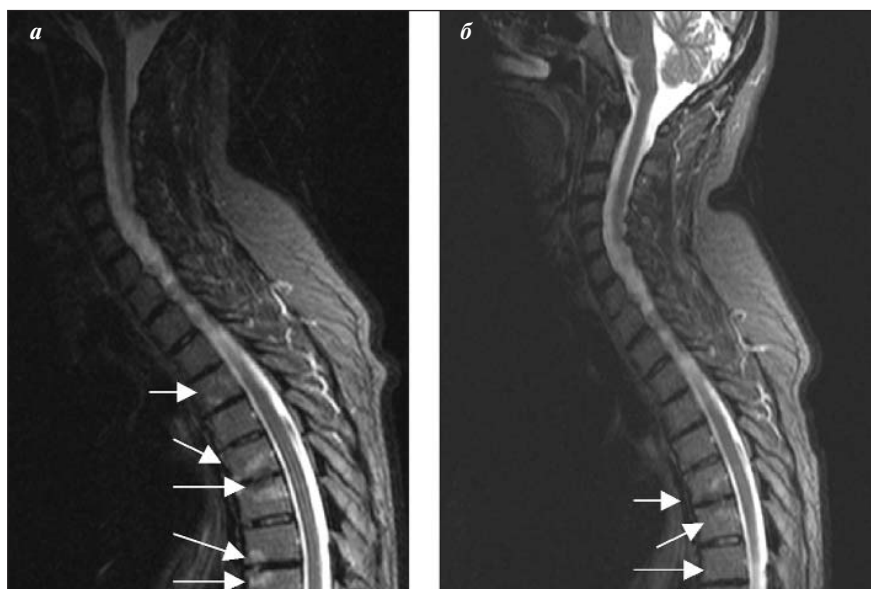


Рис. 3. Больная К., 26 лет, длительность АС — 11 мес. Правосторонний сакроилиит справа исходно (а) и после 6 инъекций АДА (б)

и течение указанных инфекций были обычными, осложнений не отмечалось и увеличения интервала между инъекциями не потребовалось.

В процессе применения АДА мы не наблюдали стойкого повышения уровня антинуклеарных антител. Не отмечалось повышения уровня антител к ДНК, хотя у 3 пациентов выявлялся исходно повышенный уровень антител к ДНК (соответственно до 23, 28, 20; норма — менее 20 ед.). Клинически явных волчаночноподобных реакций не было.

Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают, что АДА эффективен в отношении всех основных проявлений АС (спондилита, сакроилиита, периферического артрита и

энтезита), характеризуется быстрым началом лечебного действия и способен вызывать значительное улучшение у большинства больных.

Результаты нашего исследования в целом совпадают с опубликованными данными о применении АДА у пациентов с АС в других странах [1, 3]. После 12 нед терапии АДА частичная ремиссия по критериям ASAS и 50% снижение индекса BASDAI зафиксированы нами у 41,1 и 76,5% пациентов, что значительно (более чем в 2 раза) превышало результаты исследования ATLAS (соответственно 21 и 45% пациентов) — одного из основных исследований эффективности и переносимости АДА [1]. Наши результаты превосходили и результаты 12-недельного исследования АДА у больных ранним аксиальным спондилоартритом [2], в котором частичная ремиссия отмечалась у 23%, а 40% улучшение — у 55% пациентов. Меньшая частота значительного улучшения в этих 2 исследованиях [1, 2], скорее всего, объясняется двумя причинами: во-первых, в них исходно были включены пациенты с большей длительностью (а следовательно, и большей активностью) АС (11 и 8 лет, в нашем исследовании — 7 лет); во-вторых, к моменту подведения итогов значительное число наших пациентов (15 из 17) продолжали принимать НПВП. Кроме того, в наше наблюдение включено 5 пациентов с ранним нСпА, у 2 из них исходная активность была низкой (BASDAI <30).

Существенно, что после завершения 12-недельной терапии активность АС у большинства наблюдавшихся нами больных не просто снизилась, а стала минимальной: у 10 (59%) пациентов величина BASDAI составляла 1 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Это же можно сказать и о функциональных нарушениях. Величина BASFI, исходно превышавшая 4 у 10 пациентов, что свидетельствовало

о значительных нарушениях функционального состояния, снизилась до минимальных цифр (1) у 6 (60%) из них.

Известно, что неэффективность АДА и других ингибиторов ФНО-α у больных АС наблюдается редко. В нашем исследовании она констатирована у 2 пациентов. У 1 из них перед назначением АДА в течение 7 мес проводилась терапия инфликсимабом (ИФЛ), эффективность которого сохранялась до 5-й инфузии, а затем начала быстро снижаться, из-за чего после 7-й инфузии препарат был отменен. Состояние было расценено как вторичная неэффективность, возможно связанная с появлением антител к ИФЛ (специальных исследований по наличию антител не проводилось). Через 6 нед после последней инфузии ИФЛ нача-

то лечение АДА, эффект от которого наблюдался в течение 2 нед после 1-й инъекции. После 2-й инъекции АДА положительный эффект отмечался только 3 дня, а затем в течение 12 нед лечения существенного влияния на состояние пациента АДА не оказал. Другой пациент с неэффективностью АДА, хотя и имел достоверный диагноз АС, но отличался некоторыми особенностями заболевания: отсутствие HLA-B27, позднее начало (48 лет), дактилит кистей. Еще у 1 больного, также не имевшего HLA-B27, наблюдалось 50% улучшение индекса BASDAI к 12-й неделе и 20% улучшение по критериям ASAS, однако оставались повышенными индексы BASDAI, BASFI (24, 48), сохранялись воспаление суставов и повышение СОЭ (50 мм по Вестергрену). В то же время в исследовании ATLAS [1] было впервые показано отсутствие существенных различий в эффективности АДА у больных АС при наличии или отсутствии HLA-B27.

При отдельном анализе состояния 5 пациентов с ранним нСпА и АС (до 3 лет) можно констатировать, что эффективность АДА в этой группе больных не отличалась от таковой у пациентов с более длительным АС, однако длительность сохраняющегося улучшения после отмены препарата в первой группе была значительно большей (у 3 пациентов — более 6 мес). О такой возможности свидетельствует выявленная обратная зависимость между частотой значительного улучшения и исходной длительностью АС в исследовании J. Anderson и соавт. [15].

Хотя практически все показатели, применявшиеся нами для анализа проявлений АС, улучшились статистически достоверно, но с клинической точки зрения наиболее яркий эффект отмечался в отношении проявлений спондилита, в первую очередь, ночной боли в позвоночнике. Значительное снижение ее интенсивности (исчезновение или остающаяся небольшая ее интенсивность) наблюдалось у 83%, а аналогичная динамика утренней скованности в позвоночнике — у 76% пациентов. Не менее существенным было улучшение подвижности позвоночника (65%). После 3-й инъекции АДА статистически достоверно улучшились симптом Шобера и дыхательная экскурсия грудной клетки (на 1,5 и 2 см), такая положительная динамика подтверждает, что функции позвоночника были ограничены из-за активного воспаления, а не из-за структурных изменений в нем. Мы не анализировали другие позвоночные индексы (расстояние «затылок—стена», ротация шейного отдела позвоночника, расстояние между лодыжками), так как у всех пациентов, включенных в наблюдение, они не были изменены.

В исследованиях ATLAS [1] не было установлено достоверного влияния АДА на периферический артрит и энтезиты. Отсутствие значимой динамики числа воспаленных суставов, возможно, объясняется относительно небольшим количеством пациентов с периферическим артритом и энтезитами и

Таблица 5

Динамика клинических и определяемых при МРТ ВИ энтезисов пяток на фоне применения АДА (n=5)

Показатель	Исходно	После 6 инъекций	p
Боль в пятках (ЧРШ, 0–10 баллов)*	5,9 (4,1–7,8); [0–100]	1 (0–0,6); [0–3,4]	<0,0001
Воспалительные изменения по данным МРТ, n	9	1	0,001
Костномозговой отек, n	5	0	
Воспалительный отек плантарной фасции и/или ахиллова сухожилия, n	9	1	

Примечание. p — критерий Вилкоксона (сравнение данных после 6-й инъекции и исходных величин); n — число пяток с энтезитом; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала.

*Приведены Ме, 25 и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).



Рис. 4. Больная А., 29 лет, длительность АС — 30 мес. Аллергический дерматит в месте введения АДА (а) и распространенная крапивница (б)

небольшим числом воспаленных суставов и энтезитов в этих исследованиях. Мы наблюдали исчезновение воспаленных суставов у преобладающего числа пациентов (83%). Особенно хотелось бы отметить положительное влияние АДА на энтезиты пяток. Стойкий длительный энтезит пяток был основным показанием к назначению АДА у 3 пациентов, еще в 2 случаях энтезит пяток сочетался со спондилитом и другими проявлениями АС. Боль в пятках, инвалидизирующая этих пациентов, полностью исчезла у 4 из 5 больных.

Общая частота выявленных нами неблагоприятных явлений (29%) была значительно ниже, чем в исследовании ATLAS (75%); все НЯ были связаны с применением АДА. Мы не встретились с клинически тяжелыми НЯ. Не отмечалось и развития серьезных инфекций. Основную обеспокоенность вызывали лабораторные признаки гепатотоксичности, наблюдавшиеся в нашем исследовании у 2 (11,7%) пациентов, и аллергический дерматит, развившийся сразу после первой инъекции АДА в 2 случаях. У 1 пациентки клиническая картина дерматита была настолько выраженной (сопровождалась повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы в 5 раз и небольшой протеинурией), что потребовала назначения ГК (дипроспан внутримышечно однократно) и отмены АДА. У другого больного с аллергическим дерматитом в виде крапивницы отмечалось одновременное повышение уровня аминотрансфераз в 3 раза, однако дерматит быстро прошел, анализы нормализовались при повторном исследовании через 5 дней и дополнительного лечения не потребовалось. Последующее лечение АДА у этого больного протекало без осложнений.

В исследовании ATLAS повышение активности трансаминаз наблюдалось у 6 (2,8%) больных в течение первых 12 нед терапии. Повышение содержания аминотрансфераз чаще всего не сопровождалось клиническими проявлениями гепатотоксичности и дерматитами, считалось неопасным и исчезало в ходе продолжающегося применения АДА и/или после модификации сопутствующей лекарственной терапии. Таким образом, в ходе терапии АДА необходима регулярная оценка функционального состояния печени.

Мы не получили принципиальных различий результатов, сравнивая динамику определяемых на МРТ ВИ в позвоночнике с другими исследованиями в этой области. Так, в исследовании К. Hermann и соавт. среднее число ВИ во всех отделах позвоночника у 58 больных исходно составляло 6,0 (7,8), а после лечения АДА в течение 12 нед оно достоверно снизилось до 3,2 (4,6) ($p < 0,001$) у 47% из них [14]. В нашем наблюдении Ме ВИ только в грудном отделе позвоночника была больше и составила 8 (9), а после терапии — 0 (1), но из-за небольшого числа наблюдений различия оказались недостоверными.

Заключение

Результаты нашего опыта применения адалимумаба у больных АС свидетельствуют о высокой эффективности препарата у преобладающего большинства пациентов, что подтверждает данные опубликованных прежде зарубежных исследований. Наиболее выраженный положительный эффект отмечался нами в отношении спондилита, периферического артрита и энтезита пяток. АДА быстро и значительно уменьшает выраженность воспаления в структурах позвоночника и энтезисах по данным МРТ. Улучшение у большинства больных развивалось уже после первых 2 инъекций АДА и, как правило, сохранялось после 12 нед терапии. Переносимость АДА была в целом удовлетворительной, осложнения, хотя и отмечались у 5 пациентов, не потребовали госпитализации и быстро прошли. При назначении АДА, как и других ингибиторов ФНО- α , кроме исключения общеизвестных состояний, таких как инфекции, туберкулез и т. д., необходимо проводить тщательный расспрос пациентов в отношении наличия аллергии на белковые препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Heijde D. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136–46.
2. Haibel H., Rudwaleit M., Heldmann F. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of preradiographic axial spondyloarthritis results of a 12-week randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981–91.
3. Sieper J. et al. RHAPSODY. Poster report, EULAR 2008, SAT 0267.
4. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
5. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthr Rheum* 1991;34:1218–25.
6. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;62:817–24.
7. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286–91.
8. Van der Heijde D., Lie E., Kvien T.K. et al. The ASDAS is a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Published online 5 Dec 2008.
9. Bonel H.M., Boller C.B., Saar B. et al. Short term changes in Magnetic Resonance Imaging and disease activity in response to infliximab. *Ann Rheum Dis*. Published online 26 Mar 2009.
10. Maksimowich W.P., Inman R.D., Salonen D. et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Spinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53:502–9.
11. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281–5.
12. Rudwaleit M., Landewe R., van der Heijde D. et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. Published online 17 Mar 2009.
13. Rudwaleit M., Landewe R., van der Heijde D. et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
14. Hermann K., Haibel H., Althoff C. et al. MRI of the anterior and posterior spinal segment during therapy with adalimumab in active AS. EULAR 2008, Poster SAT 0238.
15. Anderson J., Baron G., van der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876–86.
16. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994;21:2281–5.
17. Rudwaleit M., Listing J., Brandt J. et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665–70.
18. Sfikakis P., Iliopoulos A., Elezoglou A. et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513–8.
19. Atzeni F., Turiel M., Capsoni F. et al. Autoimmunity and Anti-TNF-alpha Agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:559–69.
20. Haibel H. et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):1036 (abstract).
21. Bonel H.M., Boller C., Saar B. Short term changes in Magnetic Resonance Imaging and disease activity in response to infliximab. *Ann Rheum Dis*. Published online 26 Mar 2009.

Поступила 12.10.09