

Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы?

Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Татьяна Васильевна Дубинина;
tatiana-dubinina@mail.ru

Contact:

Tatiana Dubinina
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 15.01.15

Поражение тазобедренных суставов — коксит — служит характерным проявлением анкилозирующего спондилита. Терапия коксита до настоящего времени не разработана. Имеются немногочисленные публикации об эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α . Альтернативные методы фармакотерапии, в том числе применение метотрексата, до конца не изучены. В статье представлены клинические наблюдения лечения коксита у больных с ранним спондилоартритом.

Ключевые слова: ранний спондилоартрит; коксит; метотрексат.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452–455.

METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF COXITIS IN EARLY SPONDYLOARTHRITIS: ARE THERE PROSPECTS?

Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.

Hip joint injury, coxitis, is a characteristic manifestation of ankylosing spondylitis. Coxitis therapy has not been elaborated so far. There are few publications on the efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors. Alternative pharmacotherapies, including use of methotrexate, have not fully been studied. The study describes clinical cases of coxitis treated in patients with early spondyloarthritis.

Key words: early spondyloarthritis; coxitis; methotrexate.

For reference: Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):452–455 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-452-455>

Одним из характерных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) служит воспаление тазобедренных суставов (ТБС) — коксит. Клинические наблюдения и ряд проведенных исследований показывают, что при поражении ТБС ухудшается не только течение данного заболевания, но и его прогноз [1]. Больные с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения, нередко приводящие к значительному снижению трудоспособности, по сравнению с пациентами без поражения ТБС [2]. В связи с этим при АС развитие коксита рассматривают как фактор неблагоприятного прогноза [3].

По данным литературы, у пациентов с АС, заболевших в возрасте старше 20 лет, поражение ТБС возникает в первые 10 лет от начала заболевания [4]. Учитывая данный факт, ранняя диагностика коксита имеет большое значение и в перспективе при своевременно начатой адекватной терапии может снизить риск развития необратимых изменений, приводящих пациентов к хирургическому лечению. К сожалению, отсутствие общепринятого определения данного патологического состояния препятствует разработке алгоритмов не только его диагностики, но и лечения. В настоящее время имеются четкие представления лишь о том, что нужно делать при наличии выраженных рентгенологических изменений в ТБС, сопровождающихся стойким

болевым синдромом и значительным ограничением их функции. Безусловно, эндопротезирование ТБС в краткосрочной и среднесрочной перспективе дает обнадеживающие результаты, избавляя больных от боли и улучшая качество их жизни, но мы не можем игнорировать отдаленные результаты, связанные с риском развития интра- и послеоперационных осложнений при повторном ревизионном хирургическом вмешательстве. Исследований, посвященных оценке лекарственной терапии коксита при АС, опубликовано немного, в основном в них анализируется эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) [5, 6]. Отечественными и зарубежными авторами было показано, что ингибиторы ФНО α значительно уменьшают клинические проявления коксита и воспалительные изменения (остеит), выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволяет надеяться на замедление рентгенологического прогрессирования. Однако современная генно-инженерная биологическая терапия является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

При воспалительных ревматических заболеваниях используется большое число препаратов с различной химической структурой, способных подавлять развитие воспаления [7]. Метотрексат (МТ) считается одним из

наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [7]. Учитывая результаты исследований, доказывающих противовоспалительный и антидеструктивный эффект низких доз МТ при хронических артритах, мы решили применить его у таких пациентов.

В настоящей работе представлены клинические наблюдения применения МТ у больных ранним спондилоартритом с поражением ТБС.

Больная Ч., 36 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом, соответствующим критериям периферического спондилоартрита [8]: спондилоартрит, HLA-B27-негативный, активность высокая (BASDAI – 6,7, ASDAS-CPB – 4,8), с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит), функциональный класс II. Болея в течение 1,5 года. Дебют с болей и припухания голеностопных суставов. Через несколько месяцев присоединились боли в ТБС с иррадиацией в паховую область, боль воспалительного характера в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. Наблюдалась по месту жительства у хирурга с диагнозом: остеоартроз. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): нимесулид 100 мг/сут с умеренным положительным эффектом, затем мелоксикам 15 мг/сут без эффекта, далее эторикоксиб 90 мг/сут по требованию с хорошим эффектом и возобновлением болей в позвоночнике и суставах на фоне отмены. По данным обследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: модифицированный тест Шобера – 4 см, экскурсия грудной клетки – 3,5 см, боковое сгибание позвоночника – 20 см с двух сторон, расстояние «затылок–стена» – 0 см, расстояние «козелок–стена» слева – 9 см, справа – 10 см, ротация в шейном отделе позвоночника: вправо – 50°, влево – 80°. Межлодыжечное расстояние – 98 см. Ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), HLA-B27 не обнаружены. Высокочувствительный С-реактивный белок (всСРБ) – 48 мг/л, СОЭ – 47 мм/ч, BASDAI – 6,7, ASDAS-CPB – 4,8. Оценка боли в ТБС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): справа – 3, слева – 3. По данным обзорной рентгенографии костей таза: подозрение на двусторонний сакроилит I стадии (по Келлгеру), BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index [9]) – 1-я степень (рис. 1, а). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС (рис. 2, а, б): жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 9,0 мм, слева – 4,7 мм (норма до 7 мм). МРТ правого ТБС: суставная щель нормальной ширины (0,4 см), замыкательные пластинки четкие, ровные. Имеется краевая костная пролиферация головки бедренной кости с зонами жировой дегенерации. Повышенное количество жидкости в полости сустава. Зон отека костного мозга нет (рис. 3, а). В связи

с наличием правостороннего коксита по данным УЗИ и МРТ назначен МТ в дозе 15 мг 1 раз в неделю подкожно, продолжала принимать эторикоксиб 90 мг/сут.

Через год, по данным контрольного обследования: межлодыжечное расстояние – 120 см, остальные индексы без динамики. СОЭ – 12 мм/ч, СРБ – 4,3 мг/л, BASDAI – 1,8, ASDAS-CPB – 1,6. Оценка боли в ТБС (ЧРШ): справа – 1, слева – 1. По данным обзорной рентгенографии костей таза: подозрение на двусторонний сакроилит I стадии, BASRI-hip – 1-я степень (рис. 1, б). УЗИ-признаков коксита выявлено не было: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 5,0 мм, слева – 4,7 мм (рис. 2, б). На МРТ: признаки незначительного выраженного синовита правого ТБС (рис. 3, в). Таким образом, после лечения методджектом 15 мг 1 раз в неделю в течение года было отмечено уменьшение воспалительных изменений в правом ТБС по данным УЗИ и МРТ. Значимо снизилась активность заболевания по BASDAI и ASDAS.

Больной П., 25 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом, соответствующим российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев AC [10]: AC, HLA-B27-позитивный, ранняя стадия, активность высокая (BASDAI – 9,2, ASDAS-CPB – 3,9), с внеаксиальными проявлениями (коксит), функциональный класс I. Болен в течение 2 лет. Дебют с болей воспалительного ритма в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. В начале заболевания эти боли имели слабую интенсивность, были кратковременными, купировались самостоятельно. Постепенно нарастали выраженность болевых ощущений и их длительность. Боли в ТБС



Рис. 1. Больная Ч. Обзорная рентгенография костей таза: а – исходно; б – через год

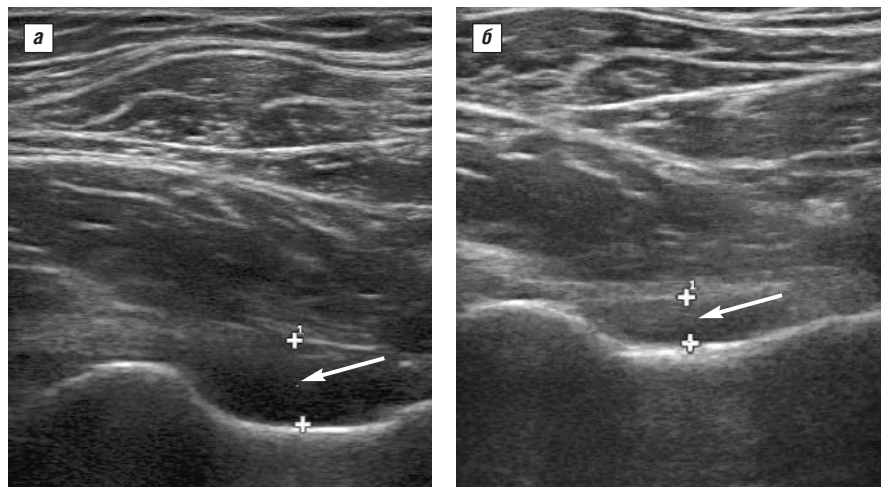


Рис. 2. Больная Ч. УЗИ правого ТБС (стрелкой отмечено шеечно-капсулярное пространство): а – исходно; б – через год



Рис. 3. Больная Ч. МРТ ТБС: а, б – исходно; в – динамика изменений через год; стрелкой отмечен синовит правого ТБС

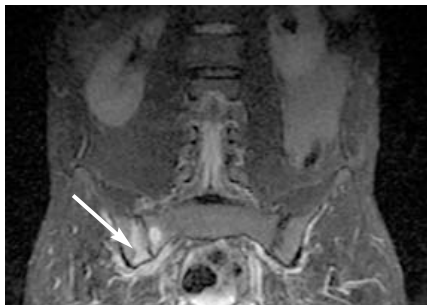


Рис. 4. Больной П. МРТ КПС; стрелкой отмечен активный сакроилиит правого КПС

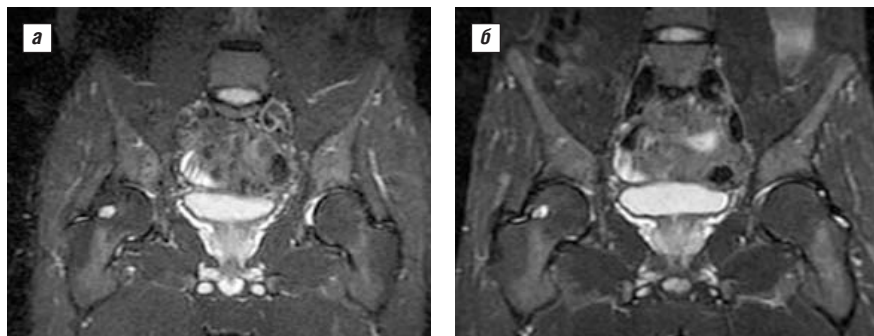


Рис. 5. МРТ ТБС: а – исходно; б – динамика изменений через 9 мес; киста головки правой бедренной кости

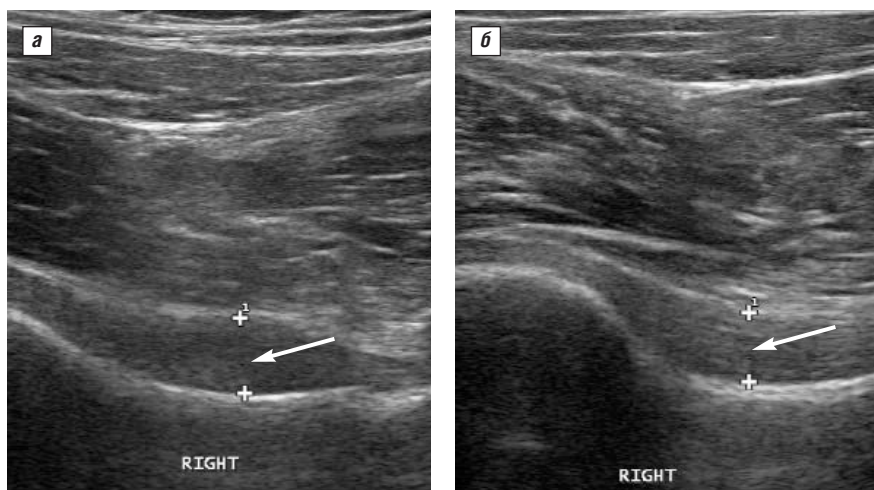


Рис. 6. Больной П. УЗИ правого ТБС. а – исходно, б – через год; стрелкой отмечено шеечно-капсулярное пространство

появились через год от начала заболевания. Наблюдался по месту жительства у невролога с диагнозом: остеохондроз позвоночника. Получал нимесулид 100 мг/сут с умеренным положительным эффектом, затем ацеклофенак 100 мг/сут по требованию с умеренным положительным эффектом. По данным обследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: модифицированный тест Шобера – 4 см, экскурсия грудной клетки – 6 см, боковое сгибание позвоночника – 22 см с двух сторон, расстояние «затылок–стена» – 0 см, расстояние «козелок–стена» слева – 11 см, справа – 10 см, ротация в шейном отделе позвоночника – 90° с двух сторон. Межлодыжечное расстояние – 109 см. РФ и АЦЩП не обнаружены, вчСРБ – 5,3 мг/л, СОЭ – 6 мм/ч. Выявлен HLA-B27. BASDAI – 9,2. ASDAS-СРБ – 3,9. Оценка боли в ТБС (ЧРШ): справа – 8, слева – 1. По данным обзорной рентгенографии костей таза: двусторонний сакроилиит слева I стадии, справа – II стадии (по Келлгрену), BASRI-hip – 1-я степень. МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС): активный сакроилиит (отек костного мозга) справа (рис. 4). УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 7,0 мм, слева – 6,6 мм. МРТ правого ТБС: суставная щель – 0,3 см, замыкательные пластинки четкие, ровные. В латеральном отделе определяется киста 10×6 мм, заполненная жидко-стным содержимым. В полости сустава – небольшое количество жидкости. Зон отека костного мозга нет (рис. 5, а). Пациенту была увеличена доза ацеклофенака до 200 мг/сут. Через 3 мес при контрольном обследовании, несмотря на клиническое улучшение (BASDAI – 3,6, ASDAS-СРБ – 2,95, оценка боли в ТБС по ЧРШ справа – 3, слева – 1), была выявлена отрицательная динамика по данным УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 8,0 мм, слева – 4,6 мм (рис. 6, а). В связи с выявлением правостороннего кокситита по данным УЗИ назначен МТ в дозе 15 мг 1 раз в неделю перорально, продолжал принимать ацеклофенак 200 мг/сут.

Через 9 мес, по данным контрольного обследования: движения в позвоночнике без отрицательной динамики. СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,5 мг/л. BASDAI – 3,3, ASDAS-СРБ – 1,2. Оценка боли в ТБС (ЧРШ) справа – 0, слева – 0. УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 7,4 мм, слева – 4,6 мм (рис. 6, б). На МРТ ТБС: суставная щель – 0,3 см. В латераль-

на МРТ ТБС: суставная щель – 0,3 см. В латераль-

ном отделе определяется киста 9х6 мм, заполненная жидким содержимым. В полости сустава небольшое количество жидкости. Зон отека костного мозга нет (рис. 5, б). Таким образом, после 9 мес лечения МТ 15 мг 1 раз в неделю было отмечено уменьшение воспалительных изменений в правом ТБС по данным УЗИ, отсутствие отрицательной динамики по результатам МРТ.

Необходимо отметить, что во втором клиническом случае эффект был отмечен через 9 мес после назначения МТ, тогда как при использовании инъекционной формы МТ первые положительные результаты были получены к 6 мес терапии.

Выгодное соотношение эффективности и переносимости сделало МТ наиболее часто назначаемым препаратом для лечения широкого круга иммуновоспалительных заболеваний. Во всем мире МТ рекомендуют в качестве препарата первого ряда как при раннем, так и при длительно текущем ревматоидном артрите [11]. Он эффективно подавляет кожные проявления псориаза, в том числе наиболее тяжелые варианты этого дерматоза, а также купирует воспалительные изменения периферических суставов при псориатическом артрите [12]. Вопрос об использовании МТ при АС остается спорным. По данным ряда исследований, в том числе двойных слепых плацебоконтролируемых, применение МТ не оказывало существенного влияния на периферический артрит и аксиальные проявления заболевания [13]. В то же время результаты других работ показали, что МТ может хорошо и относительно быстро уменьшать выраженность ночной боли в спине, количество рецидивов артрита и увеита, значительно снижать уро-

вень СРБ и СОЭ, потребность в НПВП [14, 15]. Необходимо отметить, что в исследованиях, в которых были получены отрицательные результаты, были включены пациенты с большой длительностью болезни, а МТ применялся в низких дозах — 7,5–10 мг/нед, что, вполне возможно, оказало влияние на конечный результат. С другой стороны, работы, продемонстрировавшие положительное влияние МТ при АС, основаны на небольшой выборке пациентов, что также не позволяет делать обоснованные выводы. Полученные нами результаты об эффективности МТ у больных ранним спондилоартритом с поражением ТБС требуют дальнейшего изучения: следует уточнить, какое влияние оказывает МТ на синовит и остеоит, зависит ли эффективность от длительности болезни и выраженности рентгенологических изменений ТБС, какова должна быть доза МТ при АС, потенцирует ли МТ эффект ингибиторов ФНО α при коксите. В связи с этим необходимо проведение больших, многоцентровых исследований, чтобы получить ответы на данные вопросы и определить потенциальную роль МТ в лечении АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30:316–20.
- Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
- Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology*. 2010;49(1):3–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298
- Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):8–12 [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: comparison of clinical and radiographic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):8–12 (In Russ.)].
- Rumiantseva O, Bochkova A, Loginova E, et al. Effects of infliximab on coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl II:516.
- Perez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, et al. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):254–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.08.005
- Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372–6 [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(9):372–6 (In Russ.)].
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
- MacKay K, Brophy S, Mack C, et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol*. 2000;27:2866–72.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7 (In Russ.)].
- Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a board international panel of rheumatologists in the 3 E initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474
- Бадюкин ВВ. Эффективность и переносимость метотрексата при псориатическом артрите. Фарматека. 2012;19(252):45–51 [Badokin VV. Efficacy and tolerability of methotrexate in psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2012;19(252):45–51 (In Russ.)].
- Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology*. 2002;41(11):1330–2. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1330
- Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):160–2. doi: 10.1080/030097400750002021
- Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):114–7. doi: 10.1007/s100670050027