

# Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения

Раскина Т.А.<sup>1</sup>, Малышенко О.С.<sup>1</sup>, Пирогова О.А.<sup>1</sup>, Волькова М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия  
<sup>1</sup>650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;  
<sup>2</sup>650000 Кемерово, ул. 50 Лет Октября, 10

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia  
<sup>1</sup>22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029;  
<sup>2</sup>10, 50 Years of October St., Kemerovo 650000

**Контакты:** Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

**Contact:** Tatiana Raskina; rassib@mail.ru

Поступила 20.01.16

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS), ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ИФНО $\alpha$ ) рекомендуется назначать больным анкилозирующим спондилитом (АС), рефрактерным как минимум к двум нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), и пациентам с периферической формой заболевания. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о стойкой эффективности инфликсимаба (ИНФ) при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС. Работ, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии НПВП и ИНФ, недостаточно.

**Цель** — оценить эффективность терапии НПВП и ИНФ у больных АС по данным проспективного исследования.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 72 мужчины с достоверным диагнозом АС. Все больные были распределены на две группы в зависимости от варианта базисной терапии: в группе 1 (n=29) проводилась комбинированная терапия ИНФ и НПВП; в группе 2 (n=43) — монотерапия НПВП. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось каждые 12 мес.

**Результаты и обсуждение.** К 12-му месяцу терапии ИНФ достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. Высокий уровень BASDAI оставался только у 10 пациентов. К 24-му месяцу наблюдения перечисленные показатели достоверно не изменились по сравнению с результатами, полученными к 12-му месяцу, и сохранялись стабильными к 36-му месяцу. К 12-му месяцу терапии НПВП достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом ( $p < 0,05$ ). Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер. К 24-му месяцу лечения все показатели по сравнению с результатами, полученными после 12 мес, достоверно не изменились, кроме боли в исследуемом отделе позвоночника, которая достоверно увеличилась по сравнению со значением, полученным к 12-му месяцу наблюдения. Эти результаты сохранились и к 36-му месяцу. Через 36 мес число пациентов с 20%, 40% улучшением и ремиссией по критериям ASAS, а также с 50% улучшением по BASDAI на фоне лечения ИНФ + НПВП было достоверно выше, чем при монотерапии НПВП ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Максимальный клинический эффект терапии ИНФ и НПВП наблюдался в течение первого года, и изучаемые показатели оставались стабильными до 36-го месяца наблюдения при обоих вариантах лечения.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; мужчины; инфликсимаб.

**Для ссылки:** Раскина ТА, Малышенко ОС, Пирогова ОА, Волькова МА. Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):49-54.

## EFFICIENCY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACCORDING TO THE RESULTS OF A PROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY

Raskina T.A.<sup>1</sup>, Malyshenko O.S.<sup>1</sup>, Pirogova O.A.<sup>1</sup>, Volykova M.A.<sup>2</sup>

In accordance with the Ankylosing Spondylitis Assessments (ASAS) International Working Group guidelines, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors are recommended in patients with ankylosing spondylitis (AS) refractory to at least two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and in those with the peripheral form of the disease. Previous investigations suggest that when long used, infliximab (INF) shows a steady-state efficacy in the vast majority of patients with active AS. Works evaluating the efficiency of combined therapy using NSAIDs and INF are scarce.

**Objective:** to evaluate the efficiency of therapy with NSAIDs and INF in patients with AS from the results of a prospective study.

**Subjects and methods.** A total of 72 men with a valid diagnosis of AS were followed up. All the patients were allocated to two groups according to the option of basic therapy: 1) 29 patients received combined therapy with INF and NSAIDs; 2) 43 had NSAID monotherapy. Clinical, laboratory, and instrumental examinations were performed every 12 months.

**Results and discussion.** At 12 months of INF therapy, there were significant reductions in the values of BASDAI, BASFI, back pain, fatigue, and patient-rated global activity assessment. High BASDAI values remained in only 10 patients.

At 24-month follow-up, the above measures did not significantly change as compared to the results obtained at 12 months and remained stable at 36 months. At 12 months of NSAID therapy, there were significant reductions in the values of BASDAI, back pain, fatigue, and patient-rated global activity assessment ( $p < 0.05$ ). The reduction in BASFI values was insignificant. At 24 months of treatment all the measures versus those obtained after 12 months did not significantly change, except pain in the examined region of the spine, which became significantly severer than that at the 12-month follow-up. These results were also preserved at 36 months. There were more patients achieving 20% and 40% improvements and remission according to the ASAS criteria, and those with a 50% BASDAI improvement after 36 months of INF + NSAID therapy versus NSAID monotherapy ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The highest clinical effect of INF + NSAID therapy was observed within the first year and the measures in question remained stable at the 36-month follow-up after both treatments.

**Key words:** ankylosing spondylitis; men; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; infliximab.

**For reference:** Raskina TA, Malysenko OS, Pirogova OA, Volykova MA. Efficiency of anti-inflammatory therapy in patients with ankylosing spondylitis according to the results of a prospective follow-up study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):49-54.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-49-54>

Анкилозирующий спондилит (АС) — заболевание, характеризующееся развитием хронического системного воспалительного процесса с преимущественным поражением осевого скелета. Основной клинический симптом АС — воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике — является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и структурах позвонков [1, 2]. В дебюте заболевания и у пациентов с высокой степенью активности нередко наблюдаются энтезит, коксит, поражение глаз (увеит) и сердца (аортит, нарушение проводимости) [3–5].

АС является непрерывно прогрессирующим ревматическим заболеванием (РЗ), имеющим большое медико-социальное значение. Основной контингент пациентов — это лица молодого возраста, заболевание же часто приводит к длительной потере трудоспособности и ранней инвалидизации, влияя тем самым на психологическое состояние больных и значительно ухудшая их качество жизни. В первые 5 лет болезни инвалидами становятся более 20% заболевших АС, при давности болезни свыше 10 лет — 45%, а при поражении периферических суставов — 65% больных. В группе больных со значительным стажем заболевания показатели смертности существенно выше, чем в общей популяции [6–9].

В настоящее время большинство лекарственных средств, применяемых в ревматологии у больных АС, малоэффективны [10–13]. До начала 2000-х годов лечение АС ограничивалось применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), физических, бальнеологических методов терапии [14].

НПВП и сейчас играют основную роль в лечении АС и являются препаратами первой линии при ранней стадии заболевания [4, 14–16]. НПВП улучшают клинические и функциональные показатели активности, снижают СОЭ и уровень С-реактивного белка [14].

Для лечения артрита периферических суставов и энтезитов при АС используются сульфасалазин и локальное введение глюкокортикоидов (ГК) [11, 14, 15]. По данным Кокрейновского метаанализа, сульфасалазин у больных АС превосходит плацебо в отношении периферического артрита, снижения СОЭ и длительности утренней скованности, но не обладает четким эффектом в отношении боли в позвоночнике и показателей функции позвоночника [11, 16].

Попытки применения у больных АС других базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, солей золота, лефлуномида и др.), а также небольших доз ГК для приема внутрь, эффективных в лечении РА, оказались в основном безуспешными [15, 17–21].

Таким образом, перечень лекарственных средств, достоверно эффективных в терапии АС, оставался до последнего времени весьма небольшим, и у значительной части больных указанные методы лечения не позволяли добиться адекватного положительного эффекта. Список медикаментов, эффективных при АС, пополнился после появления в конце 90-х годов прошлого века ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), одного из наиболее актив-

ных провоспалительных цитокинов [22]. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении инфликсимаба (ИНФ), который первым из ингибиторов ФНО $\alpha$  зарегистрирован в России в 2005 г. [14, 16, 23].

ИНФ является генно-инженерным биологическим препаратом и представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО $\alpha$ , соединенных с фрагментом молекулы человека, которые, обладая высоким сродством и специфичностью к ФНО $\alpha$ , связываются со всеми его формами (растворимой, трансмембранной и связанной с рецептором) и нейтрализуют его биологическую активность [24].

Клиническими предпосылками для применения препарата у больных АС послужили сообщения об эффективности ИНФ у отдельных больных болезнью Крона не только в отношении кишечных проявлений этого заболевания, но и признаков спондилоартропатии, в том числе боли в позвоночнике и периферического артрита [14, 25].

Значимая эффективность препарата по сравнению с плацебо была впервые описана J. Braun и соавт. [25], которые в рандомизированном двойном слепом исследовании наблюдали 69 пациентов с активным АС, получавших ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела. Первые рекомендации по использованию ингибиторов ФНО $\alpha$  у больных АС были разработаны Международной рабочей группой по изучению спондилоартритов / Европейской антиревматической лигой (ASAS/EULAR) в 2003 г. и обновлены в 2009 г. Согласно рекомендациям ASAS, ингибиторы ФНО $\alpha$  рекомендуется назначать больным АС с рефрактерностью как минимум к двум НПВП и пациентам с периферической формой заболевания [2, 9].

В 2005 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено первое в России клиническое исследование эффективности и безопасности ИНФ при АС в течение 1 года [14, 16]. Результаты наблюдения свидетельствуют о стойкой эффективности ИНФ при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС.

**Цель исследования** — оценить эффективность терапии НПВП и ИНФ у больных АС по данным проспективного наблюдения.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 72 больных АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [26]. Все пациенты — мужчины. Средняя длительность проспективного наблюдения составила 2,65 года. Больные были разделены на две группы (табл. 1).

В 1-ю группу включено 29 пациентов с АС с неэффективностью систематического длительного приема НПВП и наличием показаний для назначения ингибиторов ФНО $\alpha$  (ИНФ) [14]. Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2009 г. больным назначался ИНФ по стандартной схеме из расчета 5 мг/кг массы тела пациента: в 1-й день, затем через 2 и 6 нед после первого введения и далее каждые 8 нед. Во время лечения ИНФ больные принимали НПВП по требованию: диклофе-

нак – 150 мг/сут (n=18), нимесулид – 200 мг/сут (n=7), мелоксикам – 15 мг/сут (n=4).

Во 2-ю группу включено 43 пациента с АС, которым были назначены следующие препараты: диклофенак 150 мг/сут (n=22), нимесулид 200 мг/сут (n=19), мелоксикам 15 мг/сут (n=2). При неудовлетворительной переносимости исходно выбранного препарата производилась замена на другой НПВП в эквивалентной дозе.

Всем больным разрешалось применение наружных противовоспалительных средств, физиотерапевтических методов лечения, лечебной физкультуры.

Группы были сопоставимы по возрасту и клиническим параметрам. Средний возраст больных в группе 1 составил  $40,4 \pm 2,2$  года, в группе 2 –  $43,0 \pm 1,5$  года, длительность АС –  $10,1 \pm 1,2$  и  $10,9 \pm 1,0$  года соответственно.

Пациенты были включены в исследование в разные сроки от дебюта АС, у большинства из них длительность АС была <10 лет: в группе 1 – у 19 (65,5%), в группе 2 – у 27 (62,8%).

В группе 2 преобладали больные с аксиальной формой заболевания (69,8%), в то время как в группе 1 – с поражением периферических суставов (51,7%), однако эти различия недостоверны.

Более чем у половины (65%) пациентов отмечались клинические признаки поражения ТБС (боль и/или ограничение функции). В группе 1 они имелись у 23 (79,3%) пациентов, в группе 2 – у 21 (48,8%).

Активность заболевания определяли по индексу BASDAI. Большинство больных имели очень высокую активность (BASDAI  $\geq 4,0$ ). В группе 1 она отмечалась у 24 (82,7%) больных, в группе 2 – у 32 (41,9%).

Наиболее распространенными внескелетными проявлениями АС были увеит и поражение сердца (перикардит, нарушение проводимости).

При включении пациентов в исследование наиболее часто регистрировались III и IV рентгенологические стадии сакроилиита. Так, в 1-й группе III стадия определялась у 10 (34,5%), IV – у 15 (51,7%) пациентов, во 2-й группе – у 12 (27,9 %) и 21 (48,8%) соответственно.

На этапе включения в исследование значительные функциональные нарушения (BASFI  $\geq 4,0$ ) в группе 1 наблюдались у 20 (68,9%), в группе 2 – у 29 (67,4%) больных. Больные обследовались каждые 12 мес.

Основным показателем клинической эффективности считалась частота достижения частичной ремиссии по критериям ASAS [19] после 12 мес терапии. Дополнительными критериями клинической эффективности терапии была частота достижения 20% и 40% улучшения по критериям ASAS, а также частота существенного снижения клинической активности АС: уменьшение BASDAI более чем на 50% через 12 мес [27].

Частичная ремиссия признается при условии, что абсолютные значения всех четырех указанных ниже показателей составляют <2 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ):

- 1) общая оценка активности болезни пациентом (0–10);
- 2) боль в позвоночнике в целом (в течение суток; 0–10);
- 3) функциональное состояние пациента – индекс BASFI (0–10);
- 4) утренняя скованность: средняя величина двух показателей скованности, использующихся при вычислении индекса BASDAI (5-й и 6-й вопросы).

В соответствии с критериями ASAS [27] 20% улучшением считается положительная динамика как минимум трех из указанных выше показателей, превышающая на 20% и на одну единицу исходные значения, при условии что оставшийся показатель не ухудшается более чем на 20% и более чем на одну единицу. 40% улучшением считается положительная динамика как минимум трех из указанных выше показателей, превышающая более чем на 40% и более чем на 2 единицы исходные значения, при условии отсутствия отрицательной динамики оставшегося показателя [27].

Эффективность терапии к 12-му месяцу лечения оценена у всех больных в обеих группах. В период с 12-го по 24-й месяцы наблюдения из исследования выбыло пять человек: один из получавших ИНФ – из-за развития неблагоприятной реакции (НР; туберкулез легких) и 4 из получавших только НПВП (сохранялась высокая активность заболевания, несмотря на последовательный прием двух НПВП в стандартных суточных дозах, и пациенты начали лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ ). Полностью завершили трехлетнее наблюдение без нарушений протокола 67 пациентов: 28 (96,5%) из получавших ИНФ и 39 (93,0%) из получавших только НПВП.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Таблица 1** Клиническая характеристика больных АС

| Показатель                                 | Группа 1, n (%) | Группа 2, n (%) |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Давность заболевания, годы:                |                 |                 |
| <1                                         | 0               | 0               |
| 1–4                                        | 5 (17,2)        | 1 (2,32)        |
| 5–9                                        | 14 (48,3)       | 26 (60,5)       |
| $\geq 10$                                  | 10 (34,5)       | 16 (37,2)       |
| Форма заболевания:                         |                 |                 |
| аксиальная                                 | 14 (48,3)       | 30 (69,8)       |
| периферическая                             | 15 (51,7)       | 13 (30,2)       |
| Внепозвоночные проявления:                 |                 |                 |
| поражение ТБС клинически                   | 23 (79,3)       | 21 (48,8)       |
| периферический артрит (кроме коксита)      | 15 (51,7)       | 13 (30,2)       |
| энтезиты                                   | 18 (62,0)       | 30 (69,7)       |
| Внескелетные проявления:                   |                 |                 |
| увеит                                      | 5 (17,2)        | 4 (9,3)         |
| иридоциклит                                | 1 (3,4)         | 1 (2,3)         |
| кардит                                     | 3 (10,3)        | 4 (9,3)         |
| нефропатия                                 | 2 (6,9)         | 0               |
| ВЗК                                        | 0               | 1 (2,3)         |
| псориаз                                    | 2 (6,9)         | 2 (4,6)         |
| Иммунологическая характеристика:           |                 |                 |
| HLA-B27-негативные                         | 2 (6,9)         | 4 (9,3)         |
| HLA-B27-позитивные                         | 20 (68,9)       | 25 (58,1)       |
| Активность болезни по индексу BASDAI:      |                 |                 |
| <4,0                                       | 5 (17,2)        | 11 (25,5)       |
| $\geq 4,0$                                 | 24 (82,7)       | 32 (74,4)       |
| Рентгенологическая стадия сакроилиита:     |                 |                 |
| II                                         | 4 (13,8)        | 10 (23,2)       |
| III                                        | 10 (34,5)       | 12 (27,9)       |
| IV                                         | 15 (51,7)       | 21 (48,8)       |
| Функциональные нарушения по индексу BASFI: |                 |                 |
| <4,0                                       | 9 (31,0)        | 14 (32,5)       |
| $\geq 4,0$                                 | 20 (68,9)       | 29 (67,4)       |

**Примечание.** ТБС – тазобедренные суставы, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Эффективность терапии ИНФ через 12 мес оценена у всех 29 больных АС. В период с 12-го по 24-й месяцы наблюдения выбыл один пациент из-за развития НР (туберкулез легких), остальные 28 продолжили лечение. Все пациенты регулярно получали препараты согласно принятым стандартам ведения. НР за период с 24-го по 36-й месяцы лечения не зарегистрировано.

Исходно высокая активность (BASDAI  $\geq 4,0$ ) наблюдалась у большинства (82,7%) больных этой группы.

К 12-му месяцу терапии достоверно снизились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом (табл. 2). Высокий уровень BASDAI сохранялся только у 10 пациентов.

Перечисленные выше показатели к 24-му месяцу наблюдения достоверно не изменились по сравнению с результатами, полученными к 12-му месяцу, и сохранялись стабильными к 36-му месяцу.

Эффективность терапии НПВП к 12-му месяцу оценена у всех 43 пациентов. Серьезных НР не наблюдалось.

Исходно 32 (74,4%) пациента из 43 имели высокую активность (BASDAI  $> 4,0$ ). После 12 мес терапии высокая активность наблюдалась только у 23 (53,5%) пациентов (табл. 3).

К 12-му месяцу лечения НПВП достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности за-

болевания пациентом ( $p < 0,05$ ). Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер.

К 24-му месяцу лечения все показатели по сравнению с результатами, полученными после 12 мес лечения, существенно не изменились, кроме боли в исследуемом отделе позвоночника, которая достоверно усилилась по сравнению со значением, полученным к 12-му месяцу. Эти результаты сохранились и к 36-му месяцу (см. табл. 3).

Серьезных НР на фоне регулярного приема НПВП за период наблюдения не было. После 24-го месяца лечения у 5 пациентов по данным гастродуоденоскопии выявлен эрозивный гастрит, назначена медикаментозная терапия.

К 12-му месяцу лечения ИНФ все 29 (100%) пациентов достигли 20% улучшения по критериям ASAS. У 25 (78%) из них был получен 40% ответ по ASAS, у 9 (28%) — частичная ремиссия по ASAS, у 27 (84%) — 50% улучшение по индексу BASDAI (табл. 4).

К 24-му месяцу лечения ИНФ у 27 (96,4%) пациентов из 28 сохранилось 20% улучшение по ASAS. У 24 (85,7%) отмечено 40% улучшение по ASAS и у 27 (96,4%) — 50% улучшение по BASDAI. Число больных с частичной ремиссией увеличилось с 9 (31,0%) до 11 (39,3%). К концу второго года лечения высокую активность по BASDAI имели 2 (7,1%) пациента, и у одного отмечалась НР (туберкулез легких).

В период с 24-го по 36-й месяц лечения у 25 (89,3%) пациентов из 28 сохранилось 20%, у 23 (82,1%) — 40% улучшение, у 12 (42,8%) — частичная ремиссия по ASAS. 25 (89,3%) больных достигли 50% улучшения по BASDAI.

Динамика эффективности лечения ИНФ по критериям ASAS представлена на рис. 1.

На фоне монотерапии НПВП к 12-му месяцу 28 (65,1%) пациентов достигли 20%, 20 (46,5%) — 40% улучшения, 4 (9,3%) — частичной ремиссии по ASAS; у 19 больных (44,2%) наблюдалось 50% улучшение по индексу BASDAI.

С 24-го по 36-й месяц лечения у 25 (64,1%) пациентов из 39 сохранилось 20%, у 15 (38,5%) — 40% улучшение

Таблица 2 Результаты терапии ИНФ, М $\pm$ м

| Показатель                            | Исходно (n=29) | Через 12 мес (n=29) | Через 24 мес (n=28) | Через 36 мес (n=28) |
|---------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| BASDAI (ЧРШ)                          | 6,8 $\pm$ 0,10 | 4,1 $\pm$ 0,14*     | 3,6 $\pm$ 0,04*     | 3,0 $\pm$ 0,07*     |
| BASFI (ЧРШ)                           | 5,6 $\pm$ 0,20 | 2,8 $\pm$ 0,24*     | 2,5 $\pm$ 0,02*     | 2,9 $\pm$ 0,05*     |
| Боль в позвоночнике (ЧРШ)             | 7,0 $\pm$ 0,04 | 4,1 $\pm$ 0,04*     | 3,8 $\pm$ 0,01*     | 3,2 $\pm$ 0,08*     |
| Общая оценка активности болезни (ЧРШ) | 6,4 $\pm$ 0,04 | 2,8 $\pm$ 0,04*     | 2,9 $\pm$ 0,04*     | 2,0 $\pm$ 0,04*     |
| Утомляемость (ЧРШ)                    | 6,0 $\pm$ 0,04 | 2,0 $\pm$ 0,06*     | 2,1 $\pm$ 0,03*     | 4,5 $\pm$ 0,01*     |
| BASDAI $> 4,0$ , n                    | 24             | 10*                 | 3*                  | 4*                  |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3 Результаты монотерапии НПВП, М $\pm$ м

| Показатель                                      | Исходно (n=43) | Через 12 мес (n=43) | Через 24 мес (n=39) | Через 36 мес (n=39) |
|-------------------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| BASDAI (ЧРШ)                                    | 4,6 $\pm$ 0,02 | 2,2 $\pm$ 0,05*     | 3,0 $\pm$ 0,08*     | 2,8 $\pm$ 0,08*     |
| BASFI (ЧРШ)                                     | 4,3 $\pm$ 0,01 | 3,0 $\pm$ 0,04      | 2,9 $\pm$ 0,04*     | 3,5 $\pm$ 0,09      |
| Боль в позвоночнике (ЧРШ)                       | 5,9 $\pm$ 0,04 | 3,0 $\pm$ 0,03*     | 6,0 $\pm$ 0,02**    | 5,8 $\pm$ 0,04      |
| Общая оценка активности болезни пациентом (ЧРШ) | 7,4 $\pm$ 0,04 | 3,8 $\pm$ 0,01*     | 2,6 $\pm$ 0,05*     | 2,3 $\pm$ 0,01*     |
| Утомляемость (ЧРШ)                              | 5,0 $\pm$ 0,04 | 3,0 $\pm$ 0,08*     | 3,5 $\pm$ 0,04*     | 2,8 $\pm$ 0,03*     |
| BASDAI $\geq 4,0$ , n                           | 32             | 23                  | 10*                 | 16*                 |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями через 12 мес.

Таблица 4 Оценка эффективности терапии по критериям ASAS, n (%)

| Показатель              | 12 мес          |                 | 24 мес          |                 | 36 мес          |                 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         | группа 1 (n=29) | группа 2 (n=43) | группа 1 (n=28) | группа 2 (n=39) | группа 1 (n=28) | группа 2 (n=39) |
| ASAS 20%                | 29 (100)        | 28 (65,1)       | 27 (96,4)       | 21 (53,8)       | 25 (89,3)       | 20 (51,3)       |
| ASAS 40%                | 25 (86,2)       | 20 (46,5)       | 24 (85,7)       | 14 (35,9)       | 23 (82,1)       | 15 (38,5)       |
| ASAS частичная ремиссия | 9 (31,0)        | 4 (9,3)         | 11 (39,3)       | 5 (12,8)        | 12 (42,8)       | 6 (15,4)        |
| BASDAI 50%              | 27 (93,1)       | 19 (44,2)       | 27 (96,4)       | 20 (51,3)       | 25 (89,3)       | 17 (43,6)       |

и у 6 (15,4%) — частичная ремиссия по ASAS; 50% улучшение по BASDAI отмечалось в 17 (43,6%) случаях.

Динамика эффективности НПВП по критериям ASAS представлена на рис. 2.

Через 36 мес число пациентов, достигших 20%, 40% улучшения и частичной ремиссии по ASAS, а также 50% улучшения по BASDAI при использовании ИНФ, было достоверно больше, чем при проведении монотерапии НПВП ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Результаты нашей работы продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость терапии ИНФ у большинства больных активным АС. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии ИНФ достоверно снизились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. В большинстве случаев достигнутый эффект сохранился на протяжении всего периода наблюдения. Через год после начала монотерапии НПВП достоверно уменьшились значения BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер.

Полученные данные о высокой эффективности ИНФ к 12-му месяцу терапии согласуются с результатами первого в России клинического исследования эффективности и безопасности этого препарата у 62 пациентов с АС, которым проводилось длительное ( $\geq 1$  года) регулярное лечение в период 2005–2009 гг. в кабинете антицитокиновой терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Лечебный эффект сохранился на протяжении всего периода наблюдения у 81% больных [11, 13]. Сходные данные о высокой эффективности ИНФ у пациентов с АС после первого года терапии приводятся и в дру-

гих публикациях [20, 21]. Бельгийские авторы [21] сообщают, что через 5 лет после назначения ИНФ продолжили терапию 82% больных. У всех сохранялся хороший эффект, частичная ремиссия наблюдалась у половины из них. Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ИНФ у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии, продолжалось более 9 лет [25]. Через 8 лет эффект сохранялся в 77% случаев, BASDAI был  $< 4,0$ , у большинства больных отмечалось состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшились показатели индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата [25].

### Выводы

Максимальный клинический эффект терапии ИНФ в сочетании с НПВП и в виде монотерапии наблюдался в течение первого года и оставался стабильным до 36-го месяца при обоих вариантах лечения.

Показано, что число пациентов, соответствующих критериям ASAS, через 36 мес после начала наблюдения было достоверно выше в группе пациентов, получавших ИНФ, по сравнению с группой пациентов с монотерапией НПВП ( $p < 0,05$ ).

### Прозрачность исследования

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

### 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.

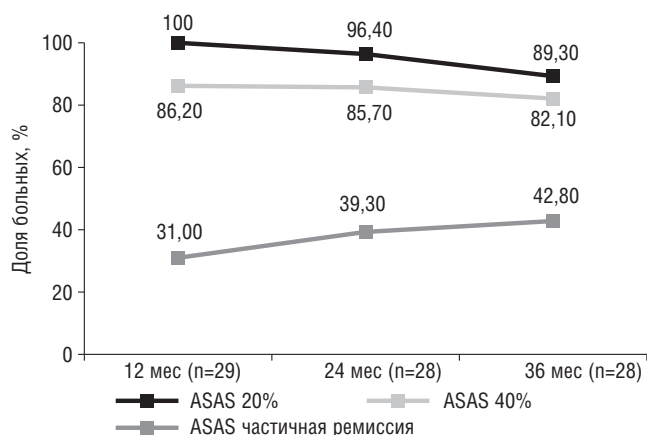


Рис. 1. Эффективность лечения ИНФ по критериям ASAS

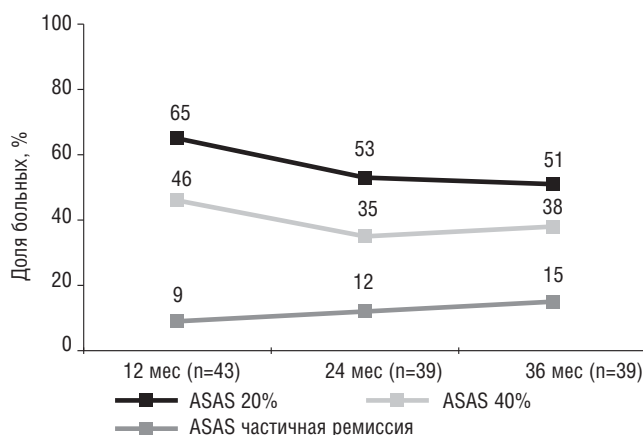


Рис. 2. Эффективность лечения НПВП по критериям ASAS

## ЛИТЕРАТУРА

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
- Агабабова ЭР. Современные направления исследований при спондилоартропатиях: Актовая речь. В кн.: Первый Всероссийский конгресс ревматологов. Саратов; 2003. С. 31 [Agababova ER. Current areas of research at spondyloarthropathies: acts of speech. In: *Pervyi Vserossiiskii kongress revmatologov* [First All-Russian Congress of Rheumatology]. Saratov; 2003. P. 31].
- Бадюкин ВВ. Симптом-модифицирующая терапия анкилозирующего спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2004;12(6):433-40 [Badokin VV. Symptom-modifying treatment of ankylosing spondylitis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(6):433-40 (In Russ.)].
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть I). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272.
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
- Юшина СА. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2012. 27 с. [Yushina SA. *Osobennosti metabolizma kostnoi tkani u bol'nykh ankiloziruyushchim spondiloartritom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Features of bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis: Abstract Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2012. 27 p.].
- Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):697-735. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70038-7
- Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):316-20. doi: 10.1136/ard.2005.040758
- Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ и др. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;(3):14-8 [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, et al. Measurement of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2011;(3):14-8 (In Russ.)].
- Chen J, Lui C. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004800.
- Gran J, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):766-71. doi: 10.1093/rheumatology/36.7.766
- Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 weeks open label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
- Румянцева ОА, Бочкова АГ, Кузикянц КХ и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):16-22 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyants KK, et al. Experience with long-term infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-818
- Бадюкин ВВ. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1128-36 [Badokin VV. Drug therapy of ankylosing spondylitis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(20):1128-36 (In Russ.)].
- Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2006;(4):11-20 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. The study of efficacy, safety and tolerability of infliximab in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(4):11-20 (In Russ.)].
- Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plane radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992;35(9):1062-7. doi: 10.1002/art.1780350911
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al. Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(6):498-9. doi: 10.1093/rheumatology/29.6.498-b
- Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int*. 2011;22(1):309-10.
- Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1761-4. doi: 10.1136/ard.2005.036491
- Van den Bosch F, Devink M, Kruithof E, et al. 5-year safety and efficacy follow-up in 107 spondyloarthropathy patients with continued long-term infliximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):1079.
- Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 14 [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnosis, Prevention and Treatment: Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 14].
- Tan KB, Harrop J, Reddy M, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene*. 1997;204(1-2):35-46. doi: 10.1016/S0378-1119(97)00509-X
- Инструкция по применению инфликсимаба компании Centocor Inc. от 17 мая 2006 г. [Электронный ресурс]. Centocor Inc. — URL: <http://www.fda.gov> (дата обращения 05.03.2013) [Instructions on the use of infliximab company Centocor Inc. dated May 17, 2006. [electronic resource]. Centocor Inc. — URL: <http://www.fda.gov> (reference date of 05.03.2013)].
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):229-34. doi: 10.1136/ard.2004.025130
- Van der Linden, Cats A, Valkenburg H. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
- Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-56. doi: 10.1056/NEJMoa012664