

# Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магнитно-резонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом

Е.Ю. Тюхова<sup>1</sup>, А.Г. Бочкова<sup>1</sup>, А.В. Левшакова<sup>2</sup>,  
О.А. Румянцева<sup>1</sup>, Ш.Ф. Эрдес<sup>1</sup>, С.А. Марко<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН;  
<sup>2</sup>НЦ неврологии РАМН, Москва

<sup>1</sup>Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>2</sup>Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Екатерина Юрьевна Тюхова  
Kt\_6@mail.ru

Contact: Ekaterina Yuryevna Tyukhova  
Kt\_6@mail.ru

Поступила 11.01.2012

**Цель** – оценить динамику воспалительных изменений (ВИ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), назначенными впервые. **Материал и методы.** МРТ наиболее болезненного отдела позвоночника и КПС была проведена 58 пациентам с АС исходно и через 12 нед. Использовались режимы МРТ T2 STIR и T1 (SIGNA EXCITE, General Electric; 0,35 T, матрица 288×192). Наличие отека костного мозга расценивалось как активное воспаление. Для оценки активных ВИ в наиболее болезненном отделе позвоночника использовался метод счета modified ASspiMRI-a, в КПС – Лидский метод счета. МРТ оценивалась независимо, двумя специалистами, один из них не знал о номере визита и проводимом лечении. Пациенты были разделены на две группы, в первую вошли пациенты, которым впервые назначались ингибиторы ФНО  $\alpha$ , в другую – те, которым впервые назначались НПВП. Обе группы были сопоставимы по демографическим показателям.

**Результаты.** Средний уровень боли в исследуемом отделе позвоночника достоверно снизился в обеих группах: с  $5,7 \pm 1,7$  до  $2,3 \pm 1,8$  в группе ингибиторов ФНО  $\alpha$  ( $p=0,000006$ ), с  $4,8 \pm 2,3$  до  $2,6 \pm 2,3$  в группе НПВП ( $p=0,00001$ ). Значительное уменьшение МРТ-признаков ВИ в позвоночнике через 12 нед лечения отмечалось у пациентов, получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$  ( $n=28$ ), с  $4,8 \pm 2,3$  до  $1,6 \pm 1,6$  ( $p=0,00001$ ); при этом у больных ( $n=17$ ) с исходно большим числом очагов ВИ ( $\geq 5$ ) эта динамика была более выражена, чем в группе ( $n=11$ ) с исходно меньшим количеством ВИ ( $< 5$ ) (средняя величина  $\Delta$  соответственно  $4,3 \pm 1,5$  и  $1,6 \pm 1,4$ ;  $p=0,0003$ ). У пациентов, получавших НПВП ( $n=30$ ), уменьшение числа ВИ на МРТ позвоночника было недостоверным (с  $2,8 \pm 2,5$  до  $2,3 \pm 2,1$ ;  $p=0,17$ ).

Регресс активного сакроилита отмечался через 12 нед у пациентов из группы ингибиторов ФНО  $\alpha$  ( $n=28$ ) со снижением Лидского счета с  $2,1 \pm 2,0$  до 0 ( $p=0,01$ ). Исходно 28,5% пациентов имели признаки активного сакроилита на МРТ, через 12 нед они не выявлены ни в одном случае. Уменьшение активного сакроилита наблюдалось также у пациентов из группы НПВП ( $n=30$ ), но недостоверно, Лидский счет снизился с  $2,6 \pm 2,5$  до  $2,1 \pm 2,0$  через 12 нед ( $p=0,083$ ). Исходно признаки активного сакроилита на МРТ имели 73,3%, через 12 нед – 60% больных. Среднее уменьшение счета ВИ по данным МРТ за время наблюдения на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  было достоверно более выраженным, чем при использовании НПВП ( $p=0,003$  для позвоночника и  $p=0,013$  для КПС).

**Заключение.** Интенсивность боли в исследуемом отделе позвоночника достоверно снижается как при назначении НПВП, так и при использовании ингибиторов ФНО  $\alpha$ . ВИ по данным МРТ достоверно уменьшаются при лечении ингибиторами ФНО  $\alpha$ , но не НПВП. При большей исходной выраженности ВИ на МРТ их уменьшение на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  было более значительным.

**Ключевые слова:** воспалительные изменения, спондилоартрит, активный сакроилит, магнитно-резонансная томография, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , нестероидные противовоспалительные препараты

## EVALUATION OF THE EFFECTS OF TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ INHIBITORS VERSUS NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON SPINAL INFLAMMATORY CHANGES FROM MAGNETIC RESONANCE IMAGING DATA IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

E.Yu. Tyukhova<sup>1</sup>, A.G. Bochkova<sup>1</sup>, A.V. Levshakova<sup>2</sup>, O.A. Rumyantseva<sup>1</sup>, Sh.F. Erdes<sup>1</sup>, S.A. Marko<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>

**Objective:** to evaluate the time course of inflammatory changes (ICs) in the spinal column and sacroiliac articulations (SIA) from magnetic resonance imaging (MRI) data in patients with ankylosing spondylitis (AS) during treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which were first used.

**Subjects and methods.** MRI of the most painful part of the spine and SIA was performed in 58 patients with AS at baseline and 12 weeks later. MRI T2 STIR and T1 (SIGNA EXCITE, General Electric; 0.35 T, matrix 288×192) regimens were used. Bone marrow edema was regarded as active inflammation. Active ICs in the most painful part of the spine were assessed by the AS spinal MRI activity (ASspiMRI-a) score and those in SIA by the Leeds scoring system. MRI was interpreted independently by two specialists; one of them did not know about the number of a visit and performed therapy. The patients were divided into two groups: 1) those who first used TNF- $\alpha$  inhibitors and 2) those who were first given NSAIDs. Both groups were matched for demographic indicators.

**Results.** In both groups, the mean pain level in the spinal part under study decreased significantly in both groups: from  $5.7 \pm 1.7$  to  $2.3 \pm 1.8$  in the TNF- $\alpha$  inhibitor group ( $p = 0.000006$ ) and from  $4.8 \pm 2.3$  to  $2.6 \pm 2.3$  in the NSAID group ( $p = 0.00001$ ). After 12 weeks of treatment, the patients receiving TNF- $\alpha$  inhibitors ( $n = 28$ ) showed a considerable reduction in the MRI signs of spinal ICs from  $4.8 \pm 2.3$  to  $1.6 \pm 1.6$  ( $p = 0.00001$ ); moreover, this trend was more pronounced in patients ( $n = 17$ ) with more baseline IC foci ( $\geq 5$ ) than in those ( $n = 11$ ) with fewer baseline IC foci ( $< 5$ ) (the mean  $\alpha$  was  $4.3 \pm 1.5$  and  $1.6 \pm 1.4$ , respectively;  $p = 0.0003$ ). In the patients taking NSAIDs ( $n = 30$ ), the decrease in the number of spinal MRI ICs (from  $2.8 \pm 2.5$  to  $2.3 \pm 2.1$ ) was insignificant ( $p = 0.17$ ).

After 12 weeks, regression of active sacroiliitis was noted in 28 patients from the TNF- $\alpha$  inhibitor group with lower Leeds scores from  $2.1 \pm 2.0$  to 0 ( $p = 0.01$ ). At baseline, 28.5% of the patients had MRI signs of active sacroiliitis, which were not found in any case at 12 weeks. At this time, the reduction in active sacroiliitis was also observed in the NSAID group patients ( $n = 30$ ), but it was insignificant; the Leeds scores decreased from  $2.6 \pm 2.5$  to  $2.1 \pm 2.0$  ( $p = 0.083$ ). At baseline and 12 weeks, the MRI signs of active sacroiliitis were present in 73.3 and 60% of the patients, respectively. During treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors, the mean reduction in MRI IC scores during the follow-up was more marked than that in the use of NSAIDs ( $p = 0.003$  for the spinal column and  $p = 0.013$  for SIA).

**Conclusion.** Pain intensity in the examined spinal part was significantly reduced in both the use of both TNF- $\alpha$  inhibitors and NSAIDs. MRI ICs significantly decreased when treated with TNF- $\alpha$  inhibitors rather than NSAIDs. With the greater magnitude of baseline MRI ICs, their drop was more significant during treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors.

**Key words:** inflammatory changes, spondyloarthritis, active sacroiliitis, magnetic resonance imaging, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Спондилоартриты (СпА) — группа заболеваний, включающая в себя анкилозирующий спондилит (АС), реактивный СпА, большую подгруппу артритов/спондилитов, ассоциированных с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), и недифференцированный спондилоартрит (нСпА) [1]. Основной клинический симптом аксиального СпА — воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике — является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и структурах позвонков [1, 2]. Боль в позвоночнике может быть клиническим проявлением переднего и/или заднего спондилита тел позвонков, спондилодисцита, артрита дугоотростчатых, реберно-позвоночных и реберно-поперечных суставов, энтезитов надостной связки и других структур [3], часто сопровождающихся формированием новых костных образований. Воспалительным изменениям (ВИ) при АС также подвергаются периферические суставы (включая синхондрозы и симфизы), энтезисы (места соединения сухожилий, связок, апоневрозов, капсул суставов с костями), а также некоторые другие органы: сердце, аорта, глаза и почки.

В лечении АС основное значение имеют длительная противовоспалительная терапия и регулярные физические упражнения, направленные на разработку движений в позвоночнике и суставах. Среди лекарственных средств основную роль играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), такие как инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб [4, 5]. Активные (острые) ВИ позвоночника и КПС хорошо выявляются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6–10]. Для пациентов с активным АС, получающих ингибиторы ФНО  $\alpha$ , разработана количественная оценка динамики ВИ в позвоночнике и КПС [11–13]. В многочисленных исследованиях показано, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  достоверно уменьшают число ВИ в позвоночнике и КПС после 24 нед лечения [7, 14–16]. У большого числа пациентов ВИ полностью исчезают на фоне длительной терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Данные по влиянию НПВП на ВИ в позвоночнике и КПС при их длительном систематическом приеме отсутствуют. В то же время есть немногочисленные сообщения о способности НПВП замедлять костную пролиферацию [17–19].

Наше исследование посвящено количественной оценке ВИ в позвоночнике и КПС, выявляемых с помощью МРТ у пациентов с АС, которым впервые назначалось системное лечение НПВП или ингибиторами ФНО  $\alpha$  в течение 3 мес.

## Материал и методы

### Характеристика пациентов и протокол исследования.

В открытое исследование по изучению эффективности ингибиторов ФНО  $\alpha$  и НПВП были включены 58 пациентов с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.), которые имели развернутую или позднюю стадию АС. Они были разделены на две группы. В первую группу вошли 28 больных с активным АС: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [20])  $\geq 4,0$  по числовой ранговой шкале (ЧРШ). У трех пациентов из этой группы индекс BASDAI был ниже 4, но имелись другие показания к назначению ингибиторов ФНО  $\alpha$  (деструктивный коксит — у 2, поражение почек и необходимость прекращения приема НПВП — у 1). Пациентам первой группы впервые назначались ингибиторы ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб 5 мг/кг — 14, адалимумаб 40 мг/2 нед — 11, этанерцепт 50 мг/нед — 3). Во вторую группу во-

шли 30 больных с различной активностью АС, которым впервые за все время течения заболевания назначался ежедневный прием НПВП в стандартных дозах (индометацин 150 мг/сут — 6, диклофенак 100–150 мг/сут — 14, нимесулид 200 мг/сут — 6, мелоксикам 15 мг/сут — 3, эторикоксиб 90 мг/сут — 1). Индекс НПВП для всех пациентов соответствовал 100, т. е. дозы принимаемых НПВП были эквивалентны диклофенаку 150 мг/сут и принимались ежедневно в течение 84 дней (12 нед) [21]. Лечение проводилось согласно рекомендациям по ведению больных ASAS/EULAR 2006 г. [22]. Допускалось наличие периферического артрита не более двух суставов. Глюкокортикоиды, в том числе внутрисуставно, и болезнь-модифицирующие препараты не назначались в течение 3 мес исследования и за 1 мес до начала исследования. Всем пациентам исходно проводилась МРТ наиболее болезненного отдела позвоночника (уровень боли оценивался по ЧРШ 0–10) и КПС. Для оценки активности определялся индекс BASDAI. Повторное исследование проводилось через 3 мес после начала лечения. Все больные проживали в Москве или Московской области и наблюдались в ФГБУ «НИИР» РАМН. Ни один из них не выбыл из исследования в течение 3-месячного периода наблюдения.

**МРТ.** МРТ проводилась на аппарате Signa Exite (General Electrics, Германия), 0,35 Т, матрица 288×192. Позвоночник исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных. Активные ВИ определялись в режиме T2 STIR [10] с толщиной срезов 4 мм.

Четырем пациентам, участвующим в исследовании, исходно была также проведена МРТ КПС на аппарате Magnetom Vision (Siemens, Германия), 1,5 Т с матрицей 512×512, в режиме T2 STIR, для сравнения возможности низкопольной (0,35 Т) и рекомендуемой высокопольной (1,0–1,5 Т) МРТ в выявлении сакроилиита у больных АС [1, 23]. Сопоставимые по количественной характеристике активные ВИ (отек костного мозга) были выявлены у трех пациентов на обоих томографах. У четвертого пациента с АС и рентгенологической картиной сакроилиита II–III стадии выявлены достоверные признаки жировой инфильтрации, четко определяемые на обоих томографах, ВИ у него не было. Таким образом, значимых расхождений по результатам исследования КПС между высокопольным и низкопольным томографами не было.

**Метод счета воспалительных МРТ-изменений в позвоночнике.** МРТ наиболее болезненного отдела позвоночника была проведена всем 58 пациентам исходно и через 3 мес после начала лечения. Для подсчета ВИ использовался модифицированный метод m-ASpMRI-a (modified AS spine MRI scoring system «activity», или Берлинский метод) [10, 12]. Данный счет разработан для оценки МРТ всего позвоночника (23 визуализационных единиц — VU), включая нижнюю половину II шейного позвонка и верхнюю половину I крестцового. Счет ВИ для одной позвоночной единицы может варьировать от 0 до 3. Общий счет в позвоночнике (в 23 позвоночных единицах) по методу m-ASpMRI-a составляет 0–69. Но в нашей работе мы проводили количественный подсчет в одном отделе позвоночника (грудном или поясничном), так как выполнение МРТ всего позвоночника увеличало бы как длительность процедуры, так и экономическую стоимость нашего исследования. В такой модификации счет ВИ для грудного отдела позвоночника (C<sub>VII</sub>–L<sub>I</sub>, 13 позвоночных единиц) методом m-ASpMRI-a может варьировать от 0 до 39. Счет ВИ для поясничного отдела позвоночника (T<sub>XII</sub>–S<sub>I</sub>, 6 позвоночных единиц) — от 0 до 18. Оцен-

ка МРТ проводилась двумя исследователями, один из которых (С.А.В.) не был осведомлен о номере визита и лечении. После первого просмотра проводилось обсуждение наиболее существенных расхождений. Затем осуществлялась повторная независимая оценка. Итоговая оценка количества ВИ для каждого отдела позвоночника в случаях частичного расхождения заключений осуществлялась путем учета мнения независимого исследователя (С.А.В.), а в случае полного расхождения — путем выбора среднего арифметического значения. Для оценки степени согласованности оценок использовалась каппа-статистика [24]. Результаты оценки каждого исследователя попарно сравнивались с итоговой оценкой. Степень согласованности считалась удовлетворительной, если величина каппа составляла 0,21–0,40, средней — 0,41–0,60, хорошей — 0,60–0,80 и очень хорошей — 0,81 и более.

**Метод счета воспалительных МРТ-изменений в крестцово-подвздошных суставах.** МРТ КПС была проведена 58 пациентам исходно и через 3 мес. Активные ВИ КПС определялись в режиме T2 STIR и подсчитывались с помощью Лидского метода счета (Leeds Scoring System) с градацией от 0 до 3 для каждого из четырех квадрантов одного сустава: нет изменений — 0; <25% площади поверхности соответствующего квадранта — 1; 25–50% площади поверхности — 2; >50% площади поверхности — 3. Максимальный счет для одного сустава составляет 12 баллов, максимальный счет для больного — 24 [25]. Счет активных ВИ КПС осуществлялся только одним специалистом (С.А.В.), который не был осведомлен о лечении и номере визита.

**Статистический анализ.** Для характеристики двух лечебных групп вычислялись средние величины основных признаков. Для сравнения исходных параметров двух независимых групп использовали t-тест и тест Манна–Уитни, при сравнении частоты признака в каждой группе —  $\chi^2$  или двусторонний точный тест Фишера. Для определения достоверности различий в счете ВИ до и после лечения использовался тест Вилкоксона для парных значений.

## Результаты

Исходные демографические, некоторые клинические и МРТ-параметры больных двух групп приведены в табл. 1. Достоверных клинических и демографических различий между группами не было. В группе ингибиторов ФНО  $\alpha$  МРТ грудного отдела выполнена 15 больным, поясничного — 13. В группе НПВП — 13 и 17 соответственно. Исходно

активные ВИ (достоверный счет  $\geq 1$ ) в исследуемом отделе позвоночника были выявлены у 50 (86,2%) пациентов из 58: у 26 (93%) из группы ингибиторов ФНО  $\alpha$  и 24 (80%) из группы НПВП ( $p=0,25$ ). В группе НПВП было достоверно больше больных с ВИ в КПС (активным сакроилиитом) — 22, по сравнению с группой ингибиторов ФНО  $\alpha$  — 8 больных. В группе НПВП среднее значение Лидского счета ВИ в КПС было также выше, а среднее значение m-ASSpMRI-a счета ВИ в позвоночнике — ниже (см. табл. 1).

**Оценка активных воспалительных изменений в позвоночнике по данным МРТ исходно и после 3 мес лечения.** При оценке динамики счета после 12 нед терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  было выявлено достоверное снижение среднего значения индекса ASSpMRI-a с  $4,8 \pm 2,3$  до  $1,6 \pm 1,6$  ( $p=0,00001$ ). Среднее значение индекса ASSpMRI-a у пациентов, получавших НПВП, также уменьшилось, но не достоверно: с  $2,8 \pm 2,5$  исходно до  $2,3 \pm 2,1$  ( $p=0,17$ ; табл. 2).

После 3 мес терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  у 6 (21,4%) пациентов ВИ в позвоночнике полностью исчезли (5 из них получали инфликсимаб, 1 — адалимумаб), и ни у одного пациента не появились *de novo*. В группе пациентов, получавших НПВП, ВИ в исследуемом отделе позвоночника исчезли после лечения у 2 (6,6%) больных (один из них принимал мелоксикам 15 мг/сут, второй — нимесулид 200 мг/сут), при этом у одного они появились *de novo* (нимесулид 200 мг/сут).

Средний уровень боли в исследуемом отделе позвоночника (ЧРШ) достоверно снизился в обеих группах: с  $5,7 \pm 1,7$  до  $2,3 \pm 1,8$  в группе ингибиторов ФНО  $\alpha$  ( $p=0,000006$ ), с  $4,8 \pm 2,4$  до  $2,6 \pm 2,3$  в группе НПВП ( $p=0,00001$ ).

Среди пациентов, получавших НПВП, исходно высокую клиническую активность заболевания имели 16 из 30. После 3 мес лечения показания к назначению ингибиторов ФНО  $\alpha$  сохранялись у 10 из 16.

При сравнении влияния инфликсимаба и адалимумаба на ВИ в позвоночнике получены сопоставимые результаты — достоверное уменьшение среднего значения счета m-ASSpMRI-a (см. табл. 2).

С целью уточнения данных М. Rudwaleit и соавт. [23], показавших, что выявление большого количества ВИ в позвоночнике является предиктором более выраженного ответа на терапию ингибиторами ФНО  $\alpha$ , мы сформировали две группы: в первую вошли 17 пациентов с количеством ВИ  $\geq 5$ , во вторую — 11 с числом ВИ <5. Число ВИ после лечения до-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов

Показатели	Группа, получавшая		p
	ингибиторы ФНО $\alpha$ (n=28)	НПВП (n=30)	
Пол (м./ж.), n	22/6	24/6	1,0
Средний возраст больных, годы, $M \pm \sigma$	$34,8 \pm 10,8$	$32,53 \pm 6,8$	0,33
Длительность болезни, годы, $M \pm \sigma$	$12,2 \pm 9,3$	$8,8 \pm 5,4$	0,09
HLA B27 +, n (%)	24 (85,7)	29 (96,6)	0,18
Число больных с артритом и клинически значимым энтезитом, n (%)	7 (28,5)	4 (13,3)	0,32
BASDAI, $M \pm \sigma$	$5,3 \pm 1,6$	$4,6 \pm 2,1$	0,12
Число больных с исходными ВИ в позвоночнике, n (%)	26 (93)	24 (80)	0,25
Среднее значение индекса ASSpMRI-a, $M \pm \sigma$	$4,8 \pm 2,3$	$2,8 \pm 2,5$	0,006
Число больных с исходными ВИ в КПС, n (%)	8 (28,5)	22 (73,3)	0,001*
Среднее значение счета ВИ в КПС, $M \pm \sigma$	$2,1 \pm 2,0$	$2,6 \pm 2,5$	0,005
Боль в исследуемом отделе позвоночника, $M \pm \sigma$	$5,7 \pm 1,7$	$4,8 \pm 2,4$	0,112

**Примечание.** \* — количество пациентов с исходными ВИ в КПС было достоверно большим в группе НПВП.

**Таблица 2** Сравнительная оценка средних значений счета ВИ в позвоночнике методом m-ASSpMRI-a исходно и после 12 нед лечения,  $M \pm \sigma$

Препарат	Исходно	Через 12 нед лечения	p
Ингибиторы ФНО $\alpha$ в целом (n=28)	4,8 $\pm$ 2,3	1,6 $\pm$ 1,6	0,0002
Инфликсимаб (n=14)	4,2 $\pm$ 2,4	1,7 $\pm$ 1,6	0,008
Адалимумаб (n=11)	4,9 $\pm$ 2,0	1,4 $\pm$ 1,0	0,004
Этанерцепт (n=3)	7,0 $\pm$ 1,7	1,6 $\pm$ 0,6	0,06
НПВП (n=30)	2,8 $\pm$ 2,5	2,3 $\pm$ 2,1	0,17

стоверно снизилось в обеих группах, при этом у больных с большим числом ВИ это снижение было достоверно более значительным. При сравнении динамики индекса BASDAI в этих группах различий не выявлено (табл. 3).

Сравнение заключений о количестве МРТ-признаков ВИ в позвоночнике методом m-ASSpMRI-a (n=28), сделанных двумя авторами статьи, с итоговой оценкой показало хорошую или отличную сопоставимость результатов (величина каппа у С.А.В. составила 0,85, у Т.Е.Ю. — 0,73). Полное совпадение отмечалось при оценке 15 (53,6%) отделов позвоночника, расхождения — при оценке 13 (46,4%). При этом непринципиальное расхождение, почти полное совпадение (изменение в счете на  $\pm 1$  единицу) отмечалось при оценке 10 (35,7%) отделов. Принципиальное расхождение (изменение в счете на  $\pm 2$  единицы и более) отмечалось в 3 (10,7%) отделах. Таким образом, полное или почти полное совпадение отмечалось в оценке 25 (89,3%) отделов позвоночника.

**Оценка активных воспалительных изменений в КПС по данным МРТ исходно и после 3 мес лечения.** В группе больных, лечившихся ингибиторами ФНО  $\alpha$  (n=28), средний счет ВИ в КПС к 12-й нед лечения снизился с 2,1 $\pm$ 2,0 до 0 (p=0,01). По данным МРТ 28,5% пациентов исходно имели активный сакроилиит, через 12 нед — 0%. Через 12 нед лечения в группе НПВП (n=30) средний счет ВИ в КПС снизился с 2,6 $\pm$ 2,5 до 2,1 $\pm$ 2,0, однако эта динамика недостоверна (p=0,08). Исходно 73,3% имели признаки активного сакроилиита, через 12 нед — 60% (табл. 4).

В группе ингибиторов ФНО  $\alpha$  ВИ в КПС полностью исчезли у всех 8 больных, имевших их исходно (4 получали адалимумаб и 4 — инфликсимаб), и ни у одного не появились *de novo*. После 3 мес терапии НПВП у 5 пациентов ВИ в КПС полностью исчезли (4 получали диклофенак 150 мг/сут, 1 — метиндол-ретард 150 мг/сут), и у одного появились *de novo* (метиндол-ретард 150 мг/сут).

**Обсуждение**

НПВП и ингибиторы ФНО  $\alpha$  являются основными противовоспалительными препаратами, эффективность которых доказана в отношении всех клинических проявлений СпА (рис. 1–4). Кроме того, во многих исследованиях было установлено, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  способны уменьшать или полностью подавлять обнаруженные на МРТ ВИ в различных структурах скелета, и в первую очередь в КПС и по-

звоночнике [15, 16, 25, 26]. В работе М. Rudwaleit и соавт. в 2008 г. [27] было показано, что большее число ВИ является предиктором хорошего ответа на терапию ингибиторами ФНО  $\alpha$ . В нашем исследовании мы не выявили такой связи в отношении индекса BASDAI, хотя разница в числе исчезнувших после лечения ВИ была достоверной.

Недавно было доказано, что в области выявляемых на МРТ ВИ в углах тел позвонков позднее, как правило, возникает жировая инфильтрация (метаплазия), а затем появляется костная пролиферация — синдесмофиты [28, 29]. Эти данные позволяют предположить, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  могут потенциально задерживать рост синдесмофитов при назначении на ранней стадии воспаления до появления зон жировой дегенерации. Результаты последних исследований опровергают более ранние работы, показавшие, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  не замедляют прогрессирование костной пролиферации (и даже усиливают ее) в позвоночнике в течение 2–4 лет непрерывной терапии [30, 31]. В то же время в отношении влияния НПВП на ВИ в позвоночнике и КПС, выявляемые при МРТ, данных практически нет, хотя имеются три работы, доказывающие их способность замедлять развитие структурных изменений [17–19]. В немногочисленных зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях при изучении динамики ВИ с помощью МРТ в течение первых 12 нед терапии эффективность ингибиторов ФНО  $\alpha$  сравнивалась с группами плацебо-контроля, пациенты которых, вероятно, принимали НПВП. Однако в протоколах этих исследований нет подробных данных о том, какие именно, в какой дозе и как регулярно. У большинства больных НПВП могут успешно применяться в качестве монотерапии при АС. Они значительно улучшают клинические, метрологические, функциональные показатели активности, а также снижают СОЭ и уровень С-реактивного белка. К настоящему времени опубликовано одно небольшое исследование о влиянии приема эторикоксиба на выраженность МРТ-признаков ВИ в позвоночнике у больных с активным АС. В этом исследовании 22 пациента с высокой активностью АС ежедневно получали эторикоксиб 90 мг/сут, им было проведено МРТ-исследование КПС, нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника исходно и после 6 нед лечения. Первичной целью исследования было определение соотношения больных с наличием и отсутствием показаний к назначению ингибиторов ФНО  $\alpha$  по-

**Таблица 3** Сравнительная оценка динамики счета ВИ в позвоночнике методом m-ASSpMRI-a исходно и после 12 нед лечения в группе ингибиторов ФНО  $\alpha$ ,  $M \pm \sigma$

Группы больных	Счет ВИ		p	$\Delta$ ВИ	$\Delta$ BASDAI
	исходно	через 12 нед			
ВИ 5 (n=17)	6,3 $\pm$ 1,5	2,0 $\pm$ 1,6	0,0002	4,3 $\pm$ 1,5	33,7 $\pm$ 16,3
ВИ <5 (n=11)	2,4 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 0,9	0,007	1,6 $\pm$ 1,4	34,2 $\pm$ 15,2
p	—	—	—	0,0003	0,96

**Таблица 4** Сравнительная оценка значений счета ВИ в КПС Лидским методом исходно и через 12 нед лечения,  $M \pm \sigma$

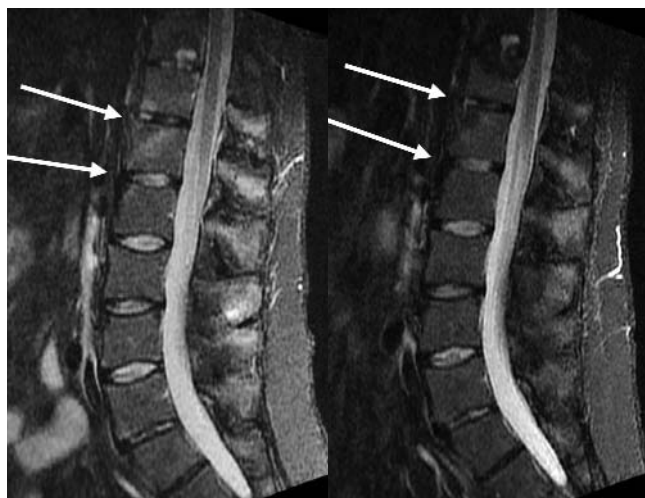
Препарат	Исходно	Через 12 нед лечения	p
Ингибиторы ФНО $\alpha$ (n=28)	2,1 $\pm$ 2,0	0	0,01
НПВП (n=30)	2,6 $\pm$ 2,5	2,1 $\pm$ 2,0	0,08

сле 6 нед лечения эторикокибом согласно критериям ASAS BЮ. 8 (40%) из 20 пациентов, закончивших исследование, не имели через 6 нед показаний к лечению биологическими препаратами. Изучение динамики МРТ-признаков ВИ было второй целью этого исследования. Исходно у 15 больных было выявлено 63 очага ВИ. Из них полностью исчезли или уменьшились 13 очагов, а 5 увеличились или вновь появились во время лечения. Таким образом, эторикокиб оказался эффективным в отношении клинических проявлений у 40% больных с активным АС, но не оказал существенного влияния на локальное воспаление по данным МРТ [32].

Наше исследование проведено в первую очередь для уточнения влияния длительного приема НПВП на выраженность МРТ-признаков ВИ в позвоночнике и КПС по сравнению с ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Недостатком нашего исследования является использование низкопольной МРТ и назначение различных НПВП (в зависимости от переносимости). Для уточнения возможностей низкопольной МРТ до начала исследования мы провели несколько сравнительных исследований нашего низкопольного (0,35 Т) томографа с высокопольным (1,5 Т) и убедились в сопоставимости полученных изображений.

Еще одним недостатком было вынужденное проведение МРТ только наиболее болезненного отдела, а не всего позвоночника. Учитывая данные ранее проведенного исследования [9], в котором было показано значительное совпадение (у 90% больных) клинических (болевого синдрома) и МРТ-данных по локализации воспаления, мы посчитали возможным исследовать наиболее болезненный отдел позвоночника исходно и после лечения и использовали счет m-ASpMRI-а для одного отдела (в оригинале подсчет ведется в 23 позвоночных единицах).

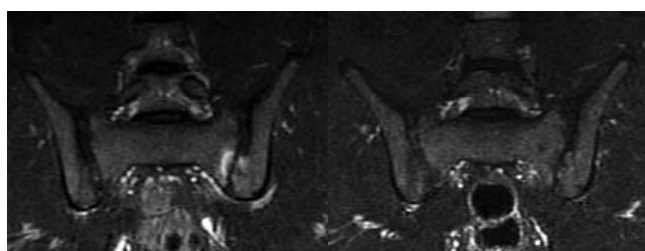
Наше исследование, как и многочисленные зарубежные наблюдения, показало, что лечение пациентов с активным АС ингибиторами ФНО  $\alpha$  ассоциируется со значительным уменьшением активных ВИ в позвоночнике и КПС [13–16, 33, 34]. Несмотря на то что интенсивность боли в исследуемом отделе позвоночника значительно уменьшилась в обеих группах, у больных, постоянно принимавших НПВП, не выявлено достоверного уменьшения ВИ ни в позвоночнике, ни в КПС. Число больных с полной регрессией ВИ в позвоночнике и КПС также было достоверно больше при лечении ингибиторами ФНО  $\alpha$  (21,4 и 62%) по сравнению с НПВП (6,6 и 22,7%). Небольшое количество пациентов не позволило сделать вывод



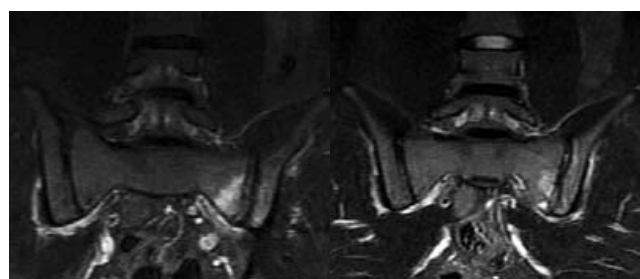
**Рис. 1.** Уменьшение воспалительных изменений (стрелки) в позвоночнике, выявленных в режиме T2 STIR, через 12 нед лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб 300 мг трижды)



**Рис. 3.** Уменьшение воспалительных изменений (стрелки) в позвоночнике, выявленных в режиме T2 STIR, через 12 нед лечения НПВП (метиндол-ретард 150 мг/сут)



**Рис. 2.** Уменьшение активных воспалительных изменений в КПС после 12 нед лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб 300 мг трижды)



**Рис. 4.** Уменьшение активных воспалительных изменений в КПС после 12 нед лечения НПВП (диклофенак 150 мг/сут)

об эффективности разных НПВП, но все пациенты с регрессией ВИ в КПС принимали диклофенак или метиндол-ретард. У двух больных, принимавших НПВП, появились на фоне терапии новые МРТ-признаки ВИ в позвоночнике или КПС.

### Заключение

Таким образом, проведение МРТ имеет очень важное значение для визуализации и мониторинга активных ВИ у пациентов со СпА. Ингибиторы ФНО  $\alpha$  обеспечивают

значительную регрессию активных ВИ, обнаруживаемых на МРТ. Влияние НПВП на ВИ и структурные изменения по данным МРТ требует дальнейшего изучения. Полученные нами результаты обосновывают целесообразность количественной оценки МРТ-признаков ВИ для документального подтверждения их динамики в позвоночнике в клинической практике и научных исследованиях. Используемые нами методы счета ВИ — ASpiMRI-а и Лидский метод счета — не сложны в применении и чувствительны к изменениям.

### ЛИТЕРАТУРА

- Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 1):ii1–ii44.
- Braun J., Bollow M., Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:697–735.
- Левшакова А.И., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В., Кротенкова М.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных изменений позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. *Мед визуализация* 2010;6:96–105.
- Braun J., Baraliakos X., van den Berg R. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of AS. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
- Бочкова А.Г. Рекомендации EULAR: ведение больных анкилозирующим спондилитом. *Совр ревматол* 2009;4:5–10.
- Puhakka K.B., Jurik A.G., Egund N. et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MRI in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003;44:218–29.
- Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthr Rheum* 2003;48:1126–36.
- Левшакова А.В., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. МРТ крестцово-подвздошных суставов у больных анкилозирующим спондилитом. *Мед визуализация* 2008;2:97–103.
- Бочкова А.Г., Левшакова А.В., Румянцева О.А., Бунчук Н.В. Воспалительные изменения позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом по данным магнитно-резонансной томографии. *Науч-практич ревматол* 2008;5:17–25.
- Baraliakos X., Landewe R., Hermann K.-G. et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730–4.
- Van der Heijde D.M., Landewe R.B., Hermann K.G. et al. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine: recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005;32:2042–7.
- Van der Heijde D., Landewe R., Hermann K.G. et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis* 2007;34(4):871–4.
- Левшакова А.В., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Магнитно-резонансная томография позвоночника в оценке эффективности терапии анкилозирующего спондилита. *Луч диагн тер* 2010;2:61–3.
- Rudwaleit M., Baraliakos X., Listing J. et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1305–10.
- Braun J., Landewe R., Hermann K.G. et al. ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with AS after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthr Rheum* 2006;54:1646–52.
- Lambert R.G., Salonen D., Inman R.D. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and SI joint inflammation in patients with AS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007;56:4005–14.
- Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazon. *Scand J Rheumatol* 1976;5:60–4.
- Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthr Rheum* 2005;52(6):1756–65.
- Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Influence of NSAIDs intake on the radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):128.
- Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286–91.
- Dougados M., Paternotte S., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
- Zochling J., Van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;54:442–52.
- Rudwaleit M., Jurik A.G., Hermann K.-G.A. et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520–7.
- Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-мед., 2003.
- Marzo-Ortega H., McGonagle D., O'Connor P., Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthr Rheum* 2001;44:2112–7.
- Baraliakos X., Brandt J., Listing J. et al. Outcome of patients with active AS after two years of therapy with etanercept: clinical and MRI data. *Arthr Rheum* 2005;53:856–63.
- Rudwaleit M., Schwarzlose S., Hilgert E.S. et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276–81.
- Crowther S.M., Lambert R.G.W., Dhillon S.S., Maksymowych W.P. Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62(1):4–10.
- Song I.H., Hermann K.G., Haibel H. et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1257–63.
- Chiwchanwisawakit P., Lambert R.G., Conner-Spady B., Maksymowych W.P. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmo-phytes in ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2011;63(8):2215–25.
- Van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthr Rheum* 2008;58(5):1324–31.
- Jarrett S.J., Sivera F., Cawkwell L.S. et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1466–9.
- Haibel H., Song I.H., Rudwaleit M. et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(2):247–52.
- Brandt J., Khariouzov A., Listing J. et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2003;48:1667–75.