

## СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РИТУКСИМАБА, ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА И ВЫРАЖЕННОСТЬ САКРОИЛЕИТА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Михаил Сергеевич Протопопов<sup>1,3\*</sup>, Шандор Фёдорович Эрдес<sup>1,2</sup>,  
Светлана Анатольевна Лапшина<sup>1</sup>, Лейсан Ильдаровна Мясоутова<sup>1</sup>,  
Рустем Хайдарович Закиров<sup>1,3</sup>, Марианна Анатольевна Афанасьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, г. Москва,

<sup>3</sup>Республиканская клиническая больница, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Сравнительный анализ эффективности ритуксимаба, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении клинических проявлений анкилозирующего спондилита и выраженности сакроилеита по данным магнитно-резонансной томографии.

**Методы.** В исследование был включён 91 пациент [14 (15,4%) женщин и 77 (84,6%) мужчин, средний возраст — 34,4±9,13 года, длительность заболевания — 6,6±3,8 года] с установленным диагнозом «анкилозирующий спондилит». Основную группу составили 20 пациентов (17 мужчин и 3 женщины, средний возраст 36,9±9,9 года), получавших лечение ритуксимабом. В группу сравнения включены 36 пациентов (30 мужчин и 6 женщин, средний возраст 34,3±8,6 года), получавших лечение с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, в группу контроля — 35 пациентов (30 мужчин и 5 женщин, средний возраст 33,4±9,3 года), получавших лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и сульфасалазином. Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDASco<sup>2</sup> (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) до начала терапии, на 2-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях лечения. Магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных сочленений в импульсных последовательностях (T1 и STIR) проводили всем пациентам до начала терапии, а также на 24-й неделе лечения, результаты оценивали по методу SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system).

**Результаты.** В группе ритуксимаба отмечено значительное снижение активности заболевания на сроке 24 нед лечения согласно показателям BASDAI (с 6,19±1,48 до 3,70±0,91 балла,  $p < 0,01$ ) и ASDASco<sup>2</sup> (с 3,43±0,72 до 2,11±0,46 балла,  $p < 0,01$ ). Среднее значение SPARCC снизилось с 15,9±7,2 до 4,6±8,2 ( $p < 0,01$ ). Эффективность ритуксимаба в отношении клинической активности заболевания статистически значимо превосходила эффективность стандартной терапии (BASDAI и SPARCC на 24-й неделе — 5,22±1,14 и 7,8±7,1 балла соответственно,  $p < 0,05$ ), однако уступала терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (BASDAI и SPARCC на 24-й неделе — 2,03±0,64 и 4,9±7,0 балла соответственно,  $p < 0,01$ ).

**Вывод.** Анти-В-клеточная терапия эффективна в лечении активного анкилозирующего спондилита, приводит к уменьшению клинических проявлений болезни, снижению активности заболевания по BASDAI и ASDASco<sup>2</sup>; эффективность анти-В-клеточной терапии превосходит эффективность терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфасалазином, однако уступает терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

**Ключевые слова:** ритуксимаб, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, магнитно-резонансная томография

COMPARISON OF THE EFFECTS OF RITUXIMAB, TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA INHIBITORS AND NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON ANKYLOSING SPONDYLITIS CLINICAL ACTIVITY AND SACROILEITIS INTENSITY ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING M.S. Protopopov<sup>1,3</sup>, Sh.F. Erdes<sup>1,2</sup>, S.A. Lapshina<sup>1</sup>, L.I. Myasoutova<sup>1</sup>, R.Kh. Zakirov<sup>1,3</sup>, M.A. Afanasyeva<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Scientific and Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia, <sup>3</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia. **Aim.** To investigate the effect of rituximab in ankylosing spondylitis on disease activity and on intensity of sacroileitis detected by magnetic resonance imaging compared to tumor necrosis factor alpha inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Methods.** The study included 91 patient [14 (15.4%) females, 77 (84.6%) males, mean age — 34.4±9.13 years, disease duration — 6.6±3.8 years] with established diagnosis of ankylosing spondylitis. The main group included 20 patients (17 males, mean age 36.9±9.9 years) who were treated with rituximab. The comparison group included 36 patients (30 males, mean age 34.3±8.6 years) treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. The control group consisted of 35 patients (30 males, mean age 33.4±9.3 years) treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine. Disease activity was measured by BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS<sub>ESR</sub> (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) scores before the treatment initiation, at the 2<sup>nd</sup>, 8<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> weeks of treatment. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joints was performed before the treatment initiation and at the 24<sup>th</sup> week of treatment. T1 and STIR sequences were analyzed. Results were processed using the SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) scoring methodology. **Results.** There was a significant reduction of the disease clinical activity measured by BASDAI score (from 6.19±1.48 to 3.70±0.91,  $p < 0.01$ ) and ASDAS<sub>ESR</sub> score (from 3.43±0.72 to 2.11±0.46,  $p < 0.01$ ) in patients treated with rituximab at the week 24. Mean SPARCC score reduced from 15.9±7.2 to 4.6±8.2 ( $p < 0.01$ ). The influence of

rituximab on clinical activity of the disease was superior over the effect of the standard treatment (BASDAI and SPARCC scores  $5.22 \pm 1.14$  and  $7.8 \pm 7.1$  accordingly at the week 24,  $p < 0.05$ ), but inferior over the effect of tumor necrosis factor alpha inhibitors (BASDAI and SPARCC scores  $2.03 \pm 0.64$  и  $4.9 \pm 7.0$  accordingly at the week 24,  $p < 0.01$ ). **Conclusion.** Anti B-cell therapy is effective in treating active ankylosing spondylitis and leads to the decrease of the clinical symptoms intensity and disease activity measured by BASDAI и ASDAS<sub>ESR</sub> scores. The effect of rituximab was superior over the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine and inferior over the effect of tumor necrosis factor alpha inhibitors. **Keywords:** rituximab, tumor necrosis factor alpha inhibitors, ankylosing spondylitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, magnetic resonance imaging, sacroileitis.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание позвоночника (спондилит) и крестцово-подвздошных суставов (сacroileит), нередко также периферических суставов (артрит) и энтезисов (энтезит), а в ряде случаев глаз (увеит) и корня аорты (аортит). Более чем в 90% случаев выявляют маркер генетической предрасположенности HLA-B27.

АС распространён преимущественно среди пациентов трудоспособного возраста и имеет тяжёлое прогрессирующее течение, которое может приводить к ранней инвалидизации больных и сокращению продолжительности их жизни. Распространённость АС в Российской Федерации составляет 29,1–100,0 на 100 000 взрослого населения [1].

Основой лечения АС служат нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), рассматриваемые в качестве первой линии терапии [4]. Их применение позволяет снизить выраженность болей в спине и суставах, утренней скованности. Постоянный приём НПВП позволяет замедлить темп прогрессирования рентгенологических изменений при АС [14]. Тем не менее, их применение не всегда позволяет контролировать основной симптом заболевания — боль в спине [8]. С успехом применяемые при ревматоидном артрите базисные противовоспалительные препараты, в частности метотрексат и лефлуномид, значимой эффективности у пациентов с АС не продемонстрировали. Лишь сульфасалазин показал умеренную эффективность у пациентов с периферическим артритом [4].

Арсенал лекарственных средств, используемых для лечения АС, расширился с появлением препаратов, связывающих фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ). Этот цитокин играет ключевую роль в каскаде воспалительных реакций, лежащих в основе АС [11]. Доказано, что уровень ФНО $\alpha$  повышен как в периартикулярной костной ткани крестцово-подвздошных сочленений, так и в крови больных АС по сравнению со здоровыми людьми [3]. Назначение ингибиторов ФНО $\alpha$  (и-ФНО $\alpha$ ) показано пациентам со стабильно высокой активностью болезни,

несмотря на проводимую терапию НПВП, и в большинстве случаев быстро даёт выраженный клинический эффект [4]. Тем не менее, потребность в разработке новых методов лечения АС сохраняется [8]. Прежде всего это связано с тем, что не все пациенты в достаточной степени отвечают на терапию и-ФНО $\alpha$  [6]. Более того, постепенно эти препараты теряют эффективность в связи с развитием так называемого феномена «ускользания», вовлекающего до трети пациентов, получающих лечение и-ФНО $\alpha$ . Развитие этого эффекта связывают с синтезом инактивирующих антител к вводимому препарату [13]. Число пациентов, которые не достигли значительного ответа на лечение и-ФНО $\alpha$ , в совокупности с пациентами, у которых развивается феномен «ускользания», может достигать до 40% [6]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European Union League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. по лечению пациентов с АС, нет убедительных доказательств эффективности иных биологических препаратов, кроме и-ФНО $\alpha$  [4]. Несмотря на это, уже накоплен определённый опыт использования альтернативных средств, включая препараты, инактивирующие CD20-положительные лимфоциты (ритуксимаб). Использование подобных препаратов представляется перспективным, так как CD20-положительным лимфоцитам отводят значительную роль в патогенезе АС [8]. Известно, что В-лимфоциты выполняют антиген-презентирующие функции, регулируют активность Т-лимфоцитов, продуцируют ряд цитокинов, являются предшественниками плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела [1].

Данные о потенциальной эффективности ритуксимаба у больных АС малочисленны и включают описания отдельных клинических случаев, открытые исследования [10], данные национальных регистров [15]. В общей сложности опубликованы данные о применении ритуксимаба у 60 пациентов, у 31 (51,7%) назначение препарата привело к развитию терапевтического ответа по критериям улучшения Общества по оценке спондилоартритов (Ankylosing Spondylitis

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Ритуксимаб (n=20)	и-ФНО $\alpha$ (n=36)	НПВП (n=35)
Мужской пол	17 (85%)	30 (83,3%)	30 (85,7%)
Возраст, годы	36,3 $\pm$ 9,9	34,3 $\pm$ 8,6	33,4 $\pm$ 9,3
Длительность заболевания, годы	7,3 $\pm$ 3,5	6,2 $\pm$ 3,9	6,7 $\pm$ 3,8
HLA-B27*, %	19 (95%)	31 (86,1%)	30 (85,7%)
BASDAI, баллы	6,19 $\pm$ 1,48	5,59 $\pm$ 1,19	5,95 $\pm$ 1,26
ASDAS <sub>Скоз</sub> , баллы	3,43 $\pm$ 0,72	3,22 $\pm$ 0,74	3,32 $\pm$ 0,6
SPARCC, баллы	16,0 $\pm$ 7,2*	16,0 $\pm$ 12,7	17,1 $\pm$ 8,0
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	31,5 $\pm$ 18,2	27,6 $\pm$ 15,4	31,6 $\pm$ 11,6
СРБ, мг/л	30,3 $\pm$ 30,9	25,9 $\pm$ 36,0	30,3 $\pm$ 24,9

Примечание: \*5 пациентам магнитно-резонансная томография не проведена; и-ФНО $\alpha$  – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS<sub>Скоз</sub> – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок. Данные представлены в виде М $\pm$  $\sigma$ .

Assessment Society, ASAS) ASAS20. Прямых сравнений эффективности ритуксимаба и других препаратов не производилось.

Таким образом, целью исследования является сравнительный анализ эффективности ритуксимаба, и-ФНО $\alpha$  и НПВП в отношении клинической активности АС, а также возможности купирования сакроилеита, выявленного посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Работа проводилась в период 2009–2013 гг. на базе ревматологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань), а также ревматологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №7» (Казань).

В исследование был проспективно включён 91 пациент: 14 (15,4%) женщин и 77 (84,6%) мужчин. Средний возраст больных составил 34,4 $\pm$ 9,13 года, длительность заболевания – 6,6 $\pm$ 3,8 года.

Критерии включения в исследование были следующими:

- достоверный диагноз АС, выставленный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям [19];

- высокая клиническая активность АС – оценка по индексу BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; индекс активности анкилозирующего спондилита (г. Бат)] на протяжении минимум 1 мес до момента включения в исследование, несмотря на проводимую стандартную терапию;

- минимум два НПВП, назначенных в

полной терапевтической дозе суммарно на протяжении не менее 1 мес, у пациентов с аксиальной формой АС;

- то же и сульфасалазин в дозе  $\geq$ 2000 мг в сутки у пациентов с периферической формой АС;

- подписанное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения разрабатывались на основе рекомендаций ASAS по использованию и-ФНО $\alpha$  при АС [4] и соответствовали рекомендациям ASAS по определению необходимости направления пациента для назначения и-ФНО $\alpha$ .

Пациенты были разделены на три группы. Больным группы сравнения (36 больных) проводили лечение и-ФНО $\alpha$  (инflixимаб, адалимумаб, этанерцепт), дозы и схема приёма соответствовали рекомендуемым для лечения пациентов с АС. Ритуксимаб был назначен 20 пациентам (основная группа), основываясь на наличии относительных противопоказаний к применению и-ФНО $\alpha$  (инflixимаб, адалимумаб, этанерцепт), в число которых входили:

- реакция Манту более 10 мм или диаскин-тест более 10 мм двукратно; носительство поверхностного антигена вируса гепатита В (Hb<sub>s</sub>Ag);

- наблюдавшийся в ходе предшествующего лечения и-ФНО $\alpha$  феномен «ускользания» – снижение эффективности ранее проводимого лечения с применением и-ФНО $\alpha$ ;

- зарегистрированная в ходе предшествующего лечения аллергическая реакция на применяемый и-ФНО $\alpha$ ;

Пациенты, у которых оценка активности заболевания по BASDAI не превышала

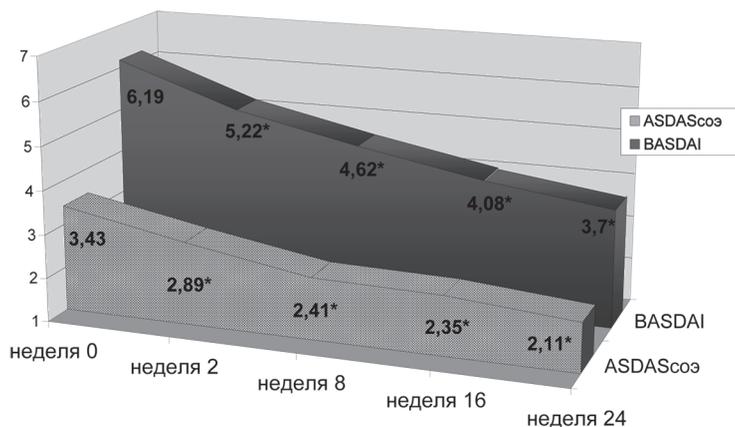


Рис. 1. Динамика индексов ASDAScoз (баллы) и BASDAI (баллы) при лечении анкилозирующего спондилита с применением ритуксимаба; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAScoз – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; \*отличия от исходных значений статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

6 баллов, а масса тела была менее 50 кг, получали 500 мг ритуксимаба двукратно с интервалом 2 нед (1-й и 15-й дни лечения). В прочих случаях доза ритуксимаба составляла 1000 мг двукратно с интервалом 2 нед (1-й и 15-й дни лечения).

В качестве контрольной группы была отобрана группа из 35 пациентов, сопоставимая по основным показателям с основной группой и группой сравнения, получавшая НПВП в полной терапевтической дозе у пациентов с аксиальной формой АС, НПВП и сульфасалазин в дозе 3000 мг в сутки – у пациентов с периферической формой АС. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводили согласно рекомендациям ASAS и EULAR [9]. Проводили сбор анамнеза, физикальное исследование, суставной счёт, использовали клиничко-лабораторные методы обследования: определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ).

Активность АС определяли с помощью двух методов: шкала BASDAI по стандартному самостоятельному заполняемому опроснику [2], индекс ASDAScoз (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – показатель активности анкилозирующего спондилита по СОЭ) [11]. Функциональный статус оценивали с помощью индекса BASFI [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – функциональный индекс анкилозирующего спондилита (г. Бат)] [2]. Выраженность терапевтического ответа оценивали по критериям улучшения ASAS20 [9].

МРТ (1,5 Т, аппарат «Toshiba Exelart Vantage XGV») крестцово-подвздошных

сочленений и поясничного отдела позвоночника проводили пациентам исходно и на 24-й неделе лечения в режимах T1 и STIR согласно методике, рекомендованной ASAS и EULAR [9]. Результаты МРТ крестцово-подвздошных сочленений оценивали полуколичественно с вычислением индекса SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring methodology – оценка выраженности сакроилеита по методу Канадского консорциума по изучению спондилоартритов) [7]. Изображения оценивали лучевым диагностом (Закиров Р.Х.), а также их анализировал лечащий врач (Протопопов М.С., Афанасьева М.А.), в случае расхождений результат определяли путём консенсуса.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ «Statistica 6.1» с использованием непараметрических критериев (критерии Манна-Уитни, Уилкоксона – для межгруппового сравнения в двух независимых группах для количественных показателей,  $\chi^2$  – для сравнения качественных показателей). Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В группе пациентов, получавших ритуксимаб, в ходе лечения отмечено значительное ( $p < 0,01$ ) снижение клинической активности АС по индексу BASDAI в сравнении с исходным показателем на 2-й, 8-й, 16-й и 24-й неделях терапии. Активность заболевания по ASDAScoз также снижалась после первой же инфузии препарата ( $p < 0,01$ ), эффект сохранялся вплоть до 24-й недели лечения (рис. 1).

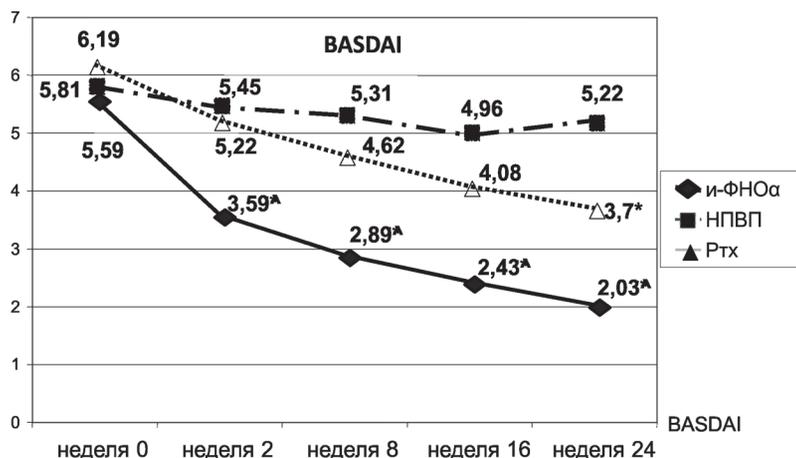


Рис. 2. Сравнительная характеристика значений индекса BASDAI (баллы) в зависимости от вида терапии; Ртх – ритуксимаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, и-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAScoэ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; \*отличия от группы нестероидных противовоспалительных препаратов статистически значимы ( $p < 0,01$ ); <sup>А</sup>отличия от группы ритуксимаба статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

При сравнении показателей активности заболевания (BASDAI, ASDAScoэ) между тремя группами пациентов было выявлено, что на 2-й, 8-й, 16-й неделях лечения активность АС была самой низкой ( $p < 0,01$ ) в группе пациентов, получавших и-ФНОα. Ритуксимаб был более эффективен, чем НПВП ( $p < 0,01$ ), на 24-й неделе терапии (рис. 2).

СОЭ и уровень СРБ в крови лучше снижались в группе пациентов, получавших и-ФНОα (неделя 0 –  $27,6 \pm 15,4$  мм/ч и  $25,9 \pm 36,0$  мг/л, неделя 24 –  $11,7 \pm 6,9$  мм/ч и  $10,2 \pm 10,4$  мг/л соответственно,  $p < 0,01$ ). В группах НПВП и ритуксимаба эти показатели также достоверно улучшались, но более умеренно (в группе ритуксимаба: неделя 0 –  $31,5 \pm 18,2$  мм/ч и  $30,3 \pm 30,9$  мг/л, неделя 24 –  $20,4 \pm 14,3$  мм/ч и  $17,7 \pm 19,3$  мг/л соответственно,  $p < 0,01$ ; в группе НПВП: неделя 0 –  $31,6 \pm 11,6$  мм/ч и  $30,3 \pm 24,9$  мг/л, неделя 24 –  $26,7 \pm 9,8$  мм/ч и  $26,2 \pm 23,9$  мг/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ( $p = 0,067$ ).

При анализе ответа по критериям ASAS нами было показано, что на 2-й неделе лечения эффективность ритуксимаба была выше, чем эффективность НПВП ( $p = 0,014$ ), и сравнима с эффективностью и-ФНОα. На 24-й неделе лечения количество пациентов, соответствующих критериям улучшения ASAS20, в группах ритуксимаба и и-ФНОα достоверно не различалось и было выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой НПВП (рис. 3).

При включении в исследование достоверных различий в выраженности сакроилеита по индексу SPARCC между группами пациентов, получавших лечение ритуксимабом, и-ФНОα, НПВП, не наблюдалось ( $15,9 \pm 7,2$ ,  $17,1 \pm 8,0$  и  $16,0 \pm 12,7$  соответственно). Через 24 нед терапии по данным МРТ во всех группах зарегистрировано достоверное снижение выраженности сакроилеита согласно показателю SPARCC, в группах и-ФНОα и ритуксимаба это снижение было более значимым (табл. 2).

Полное разрешение активного сакроилеита чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдалось в группах и-ФНОα и ритуксимаба (72,8 и 66,7% соответственно), в группе НПВП сакроилеит полностью купировался в 34,3% случаев. Пример МРТ-динамики сакроилеита у пациента, получающего ритуксимаб, представлен на рис. 4.

Нами впервые проведена комплексная оценка эффективности анти-В-клеточной

Таблица 2  
Значения индекса SPARCC (баллы) до и после лечения

	SPARCC, неделя 0	SPARCC, неделя 24
и-ФНОα	$16,0 \pm 12,7$	$4,9 \pm 7,0$ <sup>*А</sup>
Ритуксимаб	$15,9 \pm 7,2$	$5,4 \pm 8,2$ <sup>*А</sup>
НПВП	$17,1 \pm 8,0$	$7,8 \pm 7,1$ <sup>*</sup>

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; и-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; \*отличия от исходного уровня статистически значимы ( $p < 0,01$ ); <sup>А</sup>отличия от аналогичного показателя в группе НПВП статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

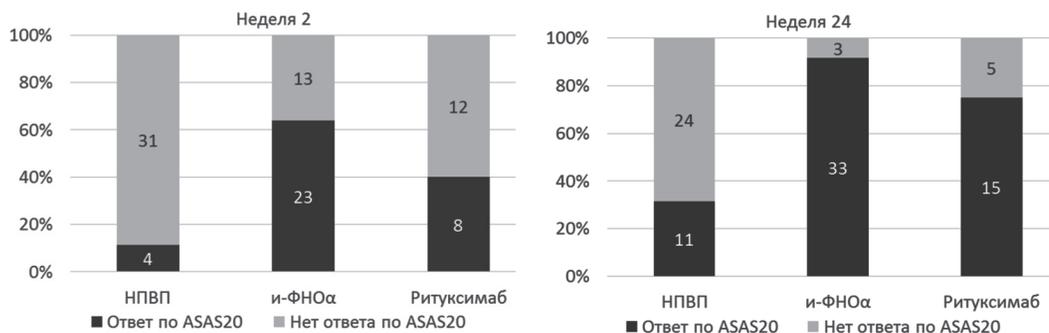


Рис. 3. Соответствие критериям улучшения Общества по оценке спондилоартритов ASAS20 (число пациентов); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; и-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; \*отличия от группы НПВП статистически значимы ( $p < 0,01$ )

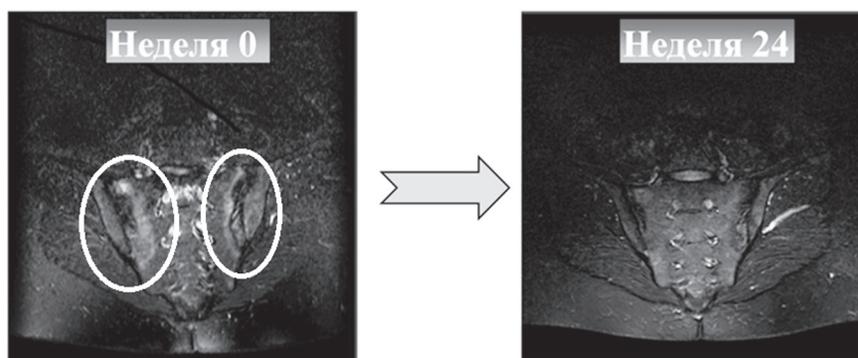


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы. Динамика остеита в ходе лечения у пациента, получавшего ритуксимаб. Неделя 0 – в зоне обоих крестцово-подвздошных сочленений визуализируется выраженный костномозговой отёк (выделенный участок, белое окрашивание параартикулярных тканей). Неделя 24 – признаков костномозгового отёка нет.

терапии (ритуксимаб) в отношении клинических проявлений АС, костно-мозгового отёка (воспаления) в области крестцово-подвздошных сочленений, определяемого при помощи МРТ. Было показано, что ритуксимаб оказался эффективен в отношении основных показателей активности АС (ASDASc<sub>6</sub> и BASDAI), приводя к значимому улучшению уже на 2-й неделе лечения. Тем не менее, необходимо отметить, что это улучшение было умеренным. Действительно, на 24-й неделе лечения средний уровень BASDAI составлял 3,7 балла, что свидетельствует о сохранении достаточно высокой активности у ряда пациентов. При сравнении с группой и-ФНОα ответ на лечение в группе ритуксимаба был менее выраженным, особенно на ранних сроках лечения. Это не даёт возможности рассматривать анти-В-клеточную терапию как равноценную замену и-ФНОα. Однако эффективность ритуксимаба по критериям улучшения ASAS20, влияние на интенсивность остеита по данным МРТ на 24-й неделе терапии были сопоставимы с эффективностью и-ФНОα и до-

стоверно превышали эффективность НПВП. Соответственно применение ритуксимаба выглядит перспективным при невозможности использования и-ФНОα и неэффективности стандартной терапии. Эффективность ритуксимаба в нашем исследовании была несколько выше, чем в ранее опубликованных работах [10], что может быть связано в том числе с небольшим количеством включённых в исследование пациентов.

Возможность применения ритуксимаба для лечения пациентов с АС требует дальнейшего изучения. Однако на основании полученных данных можно утверждать, что назначение ритуксимаба в ряде случаев может приводить к значимому клиническому улучшению, и этот препарат можно использовать в случае необходимости интенсификации лечения при невозможности назначения и-ФНОα.

## ВЫВОДЫ

1. Анти-В-клеточная терапия эффективна в лечении активного анкилозирующе-

го спондилита и приводит к уменьшению клинических проявлений болезни, снижению активности заболевания по индексам BASDAI и ASDAScoз. Анти-В-клеточная терапия вызывает клиническое улучшение по критериям ASAS20 у 75% больных анкилозирующим спондилитом на 24-й неделе лечения.

3. Эффективность анти-В-клеточной терапии превосходит эффективность классической терапии (нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазина) в отношении основных показателей активности заболевания, однако уступает терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

4. Анти-В-клеточная терапия эффективно купирует острый остеоит илеосакральных суставов, выявляемый при магнитно-резонансной томографии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, эффективность ритуксимаба в отношении сакроилеита сопоставима с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонов Е.Л.* Ревматология: Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
2. *Поддубный Д.А., Ребров А.П., Морова О.Л.* Валидация шкал оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева // *Клин. мед.* — 2007. — №4. — С. 40–45.
3. *Braun J., Bollow M., Neure L. et al.* Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis // *Arthr. Rheum.* — 1995. — Vol. 38, N 4. — P. 499–505.
4. *Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 896–904.
5. *Lukas C., Landewü R., Sieper J. et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 18–24.
6. *Machado M.A., Barbosa M.M., Almeida A.M.* Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33, N 9. — P. 2199–2213.
7. *Maksymowych W.P., Inman R.D., Salonen D. et al.* Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol 53, N 5. — P. 703–709.
8. *Poddubnyy D.* Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? // *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* — 2013. — Vol. 5, N 1. — P. 45–54.
9. *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. — Vol. 68. — P. ii1–ii44.
10. *Song I.H., Heldmann F., Rudwaleit M. et al.* Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker — naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62, N 5. — P. 1290–1297.
11. *Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 17. — P. 244–279.
12. *Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., Cats A.* Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27. — P. 361–368.
13. *Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al.* Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF) — specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, N 2. — P. 165–178.
14. *Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 1756–1765.
15. *Wendling D., Dougados M., Berenbaum F. et al.* Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, N 12. — P. 2327–2331.