

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^{1,3*}, Шандор Фёдорович Эрдес^{1,2},
Светлана Анатольевна Лапшина¹, Лейсан Ильдаровна Мясоутова¹,
Рустем Хайдарович Закиров^{1,3}, Марианна Анатольевна Афанасьева³

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, г. Москва,

³Республиканская 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 ASDASco² (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 ASDASco² (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 ASDASco²; 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. Protodopov^{1,3}, Sh.F. Erdes^{1,2}, S.A. Lapshina¹, L.I. Myasoutova¹, R.Kh. Zakirov^{1,3}, M.A. Afanasyeva³. ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Scientific and Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia, ³Republican 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_{ESR} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) scores before the treatment initiation, at the 2nd, 8th, 16th and 24th weeks of treatment. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joints was performed before the treatment initiation and at the 24th 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_{ESR} 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 ± 1.14 and 7.8 ± 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 ± 0.64 и 4.9 ± 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_{ESR} 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 α). Этот цитокин играет ключевую роль в каскаде воспалительных реакций, лежащих в основе АС [11]. Доказано, что уровень ФНО α повышен как в периартикулярной костной ткани крестцово-подвздошных сочленений, так и в крови больных АС по сравнению со здоровыми людьми [3]. Назначение ингибиторов ФНО α (и-ФНО α) 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 α [6]. Более того, постепенно эти препараты теряют эффективность в связи с развитием так называемого феномена «ускользания», вовлекающего до трети пациентов, получающих лечение и-ФНО α . Развитие этого эффекта связывают с синтезом инактивирующих антител к вводимому препарату [13]. Число пациентов, которые не достигли значительного ответа на лечение и-ФНО α , 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 α [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 α (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 _{Скоз} , 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 α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS_{Скоз} – 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 σ.

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

Таким образом, целью исследования является сравнительный анализ эффективности ритуксимаба, и-ФНО α 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 α при АС [4] и соответствовали рекомендациям ASAS по определению необходимости направления пациента для назначения и-ФНО α .

Пациенты были разделены на три группы. Больным группы сравнения (36 больных) проводили лечение и-ФНО α (инфликсимаб, 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 α (инфликсимаб, 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_sAg);

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

- зарегистрированная в ходе предшествующего лечения аллергическая реакция на применяемый и-ФНО α ;

Пациенты, у которых оценка активности заболевания по BASDAI не превышала

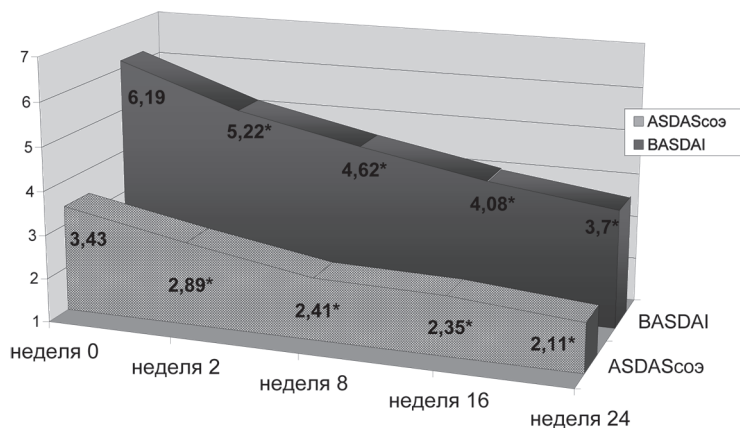


Рис. 1. Динамика индексов ASDAScoз (баллы) и BASDAI (баллы) при лечении анкилозирующего спондилита с применением ритуксимаба; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAScoз – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; *отличия от исходных значений статистически значимы ($p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

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, χ^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).

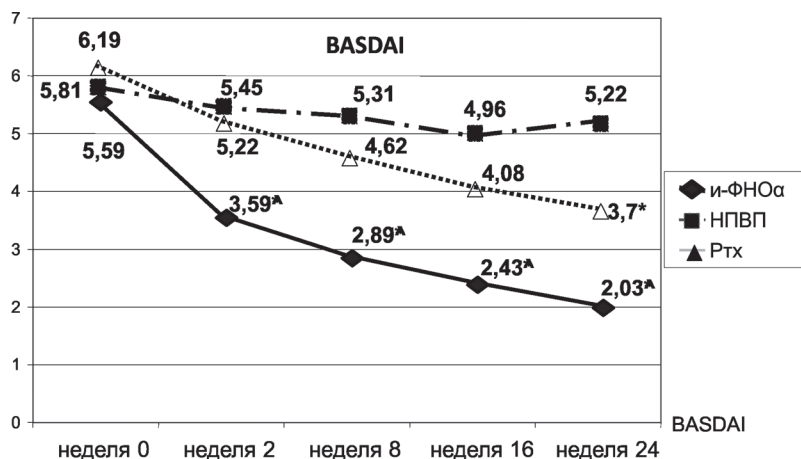


Рис. 2. Сравнительная характеристика значений индекса BASDAI (баллы) в зависимости от вида терапии; Ртх – ритуксимаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, и-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAScoэ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; *отличия от группы нестероидных противовоспалительных препаратов статистически значимы ($p < 0,01$); ^Аотличия 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	$16,0 \pm 12,7$	$4,9 \pm 7,0$ ^{*А}
Ритуксимаб	$15,9 \pm 7,2$	$5,4 \pm 8,2$ ^{*А}
НПВП	$17,1 \pm 8,0$	$7,8 \pm 7,1$ [*]

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

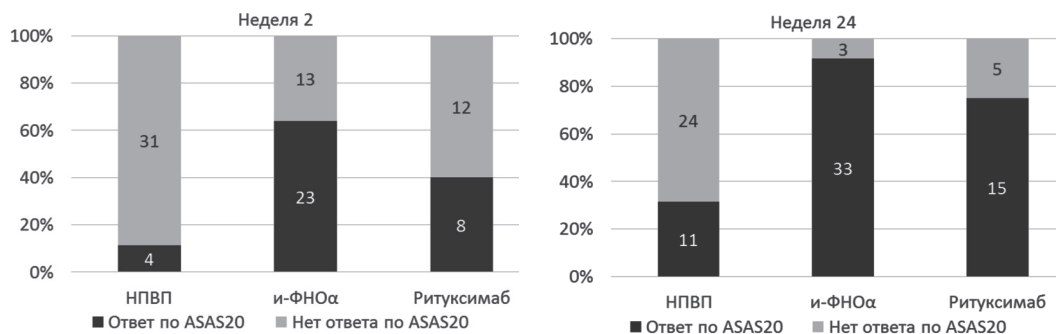


Рис. 3. Соответствие критериям улучшения Общества по оценке спондилоартритов ASAS20 (число пациентов); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; и-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; *отличия от группы НПВП статистически значимы ($p < 0,01$)

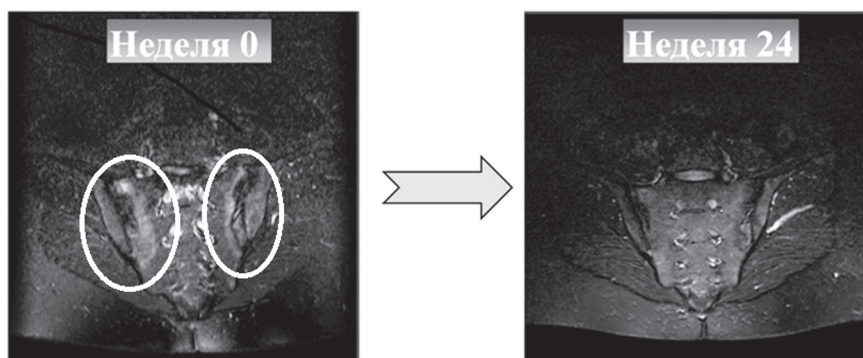


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы. Динамика остеита в ходе лечения у пациента, получавшего ритуксимаб. Неделя 0 – в зоне обоих крестцово-подвздошных сочленений визуализируется выраженный костномозговой отёк (выделенный участок, белое окрашивание параартикулярных тканей). Неделя 24 – признаков костномозгового 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 (ASDASc6 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.