



Влияние инфликсимаба на коксит у больных анкилозирующим спондилитом

К. м. н. О.А. РУМЯНЦЕВА, к. м. н. А.Г. БОЧКОВА,
к. м. н. Е.Ю. ЛОГИНОВА, к. м. н. О.В. ПУШКОВА, д. м. н. Н.В. БУНЧУК

Цель. Оценить динамику признаков коксита у больных анкилозирующим спондилитом (АС) на фоне применения инфликсимаба.

Методы. Терапия инфликсимабом проводилась 35 больным с активным АС (медиана BASDAI 65), которые получили 9 инфузий в дозе 5 мг/кг массы тела по схеме «0, 2, 6 недель», далее – каждые 8 недель. Активный коксит, наличие которого устанавливалось в случае сочетания двух признаков: боли или болезненности при пассивных движениях в тазобедренном суставе и выпота в полости сустава по данным ультразвукового исследования, был у 22 больных в 33 суставах. Рентгенологические изменения этих суставов были умеренными (II и III стадия по BASRI) и определялись в 27 (82%) суставах. Средний возраст больных АС составлял 29 (19–40) лет, средняя давность АС – 9 (4–19) лет. HLA-B27 выявлен у 21 (96%) больного с кокситом.

Результаты. Положительный эффект отмечен у всех пациентов. После трех инфузий инфликсимаба достоверно и клинически значимо снизилась боль в тазобедренных суставах. Она полностью прекратилась у 9 пациентов в 12 суставах. Интенсивная боль (≥ 40 мм по ВАШ), исходно отмечавшаяся у 21 пациента в 27 суставах, после 3 инфузий инфликсимаба не наблюдалась ни у одного пациента, умеренная боль (≥ 20 и < 40 мм по ВАШ) оставалась только у 2 пациентов в 2 суставах. Уменьшилась величина выпота в этих суставах (по данным ультразвукового исследования), выпот перестал определяться у 9 больных в 12 суставах (36%). Признаки активного коксита отсутствовали в 17 (52%) тазобедренных суставах. После 5–9 инфузий сохранялось полученное улучшение. В ходе лечения развития признаков активного воспаления в тех тазобедренных суставах, которые исходно признавались невоспаленными, не отмечалось.

Закключение. Терапия инфликсимабом эффективна у большинства больных АС с активным кокситом.



Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, относящееся к группе серонегативных спондилоартритов. Оно характеризуется поражением различных анатомических структур позвоночника, крестцово-подвздошных суставов, периферических суставов и энтезисов, а также различными системными проявлениями, наиболее частые из которых – это поражение глаз (иридоциклит), сердца (преимущественно проводящей системы и аортального клапана), восходящей части дуги аорты и почек (IgA-нефропатия).

АС является заболеванием, течение и скорость прогрессирования которого трудно прогнозировать. Чаше заболевание протекает волнообразно, причем активность может стихать спонтанно, без лечения, но также известно быстро и медленно прогрессирующее течение. К факторам неблагоприятного прогноза АС относят: поражение тазобедренных суставов, развитие дактилита, низкую эффективность НПВП, увеличение СОЭ более 30 мм/ч, ограничение подвижности позвоночника, олигоартрит, начало заболевания в возрасте до 16 лет [1, 2]. При отсутствии данных факторов более вероятно относительно благоприятное течение болезни. В случае поражения тазобедренных суставов или при наличии любых других трех неблагоприятных факторов больше вероятность быстро прогрессирующего течения.

Лечение АС является актуальной проблемой ревматологии. Основное значение в лечении АС в течение длительного времени придавалось нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а в случае наличия артрита периферических суставов также сульфасалазину и внутрисуставному введению глюкокортикостероидов (ГКС). Другие методы фармакотерапии и отдельные лекарственные средства у больных АС, как правило, неэффективны. Список эффективных в лечении АС лекарственных средств пополнился после создания в конце 1990-х ингибиторов фактора некро-

за опухолей альфа (ФНО-альфа), одного из наиболее активных провоспалительных цитокинов. Инфликсимаб стал одним из первых ингибиторов ФНО-альфа, с успехом применявшимся у больных АС [3, 4].

Для оценки эффекта инфликсимаба при АС используют критерии ASAS [5, 6], а у больных с поражением периферических суставов принимается во внимание также динамика артрита (боль в суставах, число болезненных и припухших суставов). Однако нет должной оценки поражения тазобедренных суставов, определяющего у многих больных АС прогноз болезни. В связи с тем что коксит является одним из самых прогностически неблагоприятных проявлений АС, было решено провести отдельный анализ влияния инфликсимаба на это проявление заболевания. Цель данного исследования – оценить динамику признаков коксита у больных анкилозирующим спондилитом на фоне применения инфликсимаба с использованием УЗИ тазобедренных суставов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 пациентов с АС (23 мужчины и 12 женщин), которым произведено 9 внутривенных инфузий инфликсимаба (препарат Ремикейд компании Centocor, предоставленный фирмой Schering-Plough) в дозе 5 мг/кг массы тела. Схема применения инфликсимаба была следующей: вторая инфузия проводилась через 2 недели после первой, третья – через 4 недели после второй, каждая последующая инфузия осуществлялась через 4–8 недель после предыдущей. Результаты лечения оценивались по принципу назначенного лечения (intent-to-treat), то есть у пациентов, получивших хотя бы одну инфузию инфликсимаба.

Критериями включения в исследование были: достоверный диагноз АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [7], возраст старше 18 лет, высокая клиническая активность

болезни (BASDAI ≥ 40) и выраженная ночная боль в позвоночнике (≥ 40 мм по 100-мм ВАШ) и/или выраженная боль в периферических суставах (≥ 40 мм по 100-мм ВАШ) и наличие не менее одного припухшего периферического сустава, недостаточная эффективность как минимум двух различных НПВП, применявшихся в течение не менее одного месяца до начала исследования (если они не были противопоказаны и хорошо переносились), а у пациентов с периферическим артритом – также недостаточная эффективность сульфасалазина, применявшегося в суточной дозе 2–3 г в течение как минимум 4 месяцев (если он не был противопоказан и хорошо переносился) и локальной терапии ГКС (не менее двух внутрисуставных или периартикулярных инъекций на протяжении последних трех месяцев).

В качестве фоновой противовоспалительной терапии 34 из 35 пациентов продолжали принимать ранее назначенные НПВП. У одного пациента НПВП и ГКС не применялись вследствие хронического гломерулонефрита. Четыре пациента также принимали ГКС внутрь (в дозах, эквивалентных не более 7,5 мг преднизолона в день), 5 пациентов – метотрексат (в дозе 10–12,5 мг в неделю), 2 пациента – сульфасалазин (в дозе 2 г/сут). Один пациент принимал колхицин (в дозе 1 мг/сут) в связи с амилоидозом. Все эти препараты были назначены больным задолго до включения в исследование и применялись в стабильных дозах.

HLA-B27 выявлен у преобладающего большинства (94%) больных. Медиана BASDAI составила 65 (0–100 мм по ВАШ). Медиана длительности болезни составляла 9 лет, относительно небольшая длительность АС (менее 5 лет) отмечалась у 4 больных, а значительная длительность (более 15 лет) – у 6 больных. У 33 из 35 больных отмечался сакроилеит 3 и 4 стадии. У подавляющего большинства больных ($n = 32$) в клинической картине преобладали признаки активного спондилита, о чем свидетельствовали выраженные ночные боли в позвоночнике.



Таблица 1. Индекс рентгенологических изменений тазобедренных суставов (BASRI-hips)

Стадия	Градация изменений	Описание изменений
0	Норма	Нет изменений
I*	Подозрение	Возможные изменения (локальное сужение суставной щели)
II*	Минимальные	Определенное сужение щели, ширина суставной щели по всей окружности составляет > 2 мм
III	Умеренные	Сужение щели по всей окружности составляет ≤ 2 мм, соприкосновение сочленяющихся костей отмечается на протяжении < 2 мм
IV	Значительные	Деформация головки бедренной кости или соприкосновение сочленяющихся костей на протяжении > 2 мм

* При наличии любых двух следующих изменений: эрозии, остеофиты, протрузия головки бедренной кости – стадии I и II увеличивают на одну градацию.

Таблица 2. Характеристика пациентов с АС и кокситом, получавших инфликсимаб

Пол (мужчины/женщины), N ^o	15/7
Возраст, годы*	29 (25–34) [19–40]
Длительность АС, годы*	9 (7–13) [4–19]
Длительность коксита, годы*	4 (1–7) [0,2–16]
HLA-B27 (+/-), N ^o	21/1
Градации рентгенологических изменений тазобедренных суставов по BASRI-hips, n ^o	
0	1 (3%)
I	3 (9%)
II	10 (30%)
III	17 (52%)
IV	2 (6%)
Боль в тазобедренных суставах (0–100 мм ВАШ), мм	59 (41–78) [1–100]
сильная (≥ 40 мм по 0–100 мм ВАШ), n ^o	27 (82%)
умеренная (< 40 мм по 0–100 мм ВАШ), n ^o	6 (18%)
Выпот в тазобедренных суставах, мм	9,2 (7,6–10) [7,1–17,9]
BASDAI (0–100)*, ед.	67 (60–72) [45–94]

* Приведены медианы, 25–75% квартили (в круглых скобках) и максимальное и минимальное значения (в квадратных скобках).

^o N – число больных, n – число суставов.

У многих больных (n = 23) отмечались ограничения движений во всех отделах позвоночника, но число пациентов с множественными синдесмофитами на рентгенограммах было небольшим (n = 8). У многих больных (74%) также отмечался периферический артрит с типичным для АС преимущественным пора-

жением относительно небольшого числа крупных и средних суставов нижних конечностей. Коксит имел место у 22 больных. Рентгенологические изменения тазобедренных суставов оценивались с помощью индекса BASRI-hips [8], в соответствии с которым выделяется 5 стадий (0–IV) (табл. 1).

Оценивались боль в тазобедренных суставах (100-мм ВАШ) и динамика выпота в тазобедренных суставах по данным ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ тазобедренных суставов проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Отдельно оценивались наличие выпота и количество жидкости в полости тазобедренных суставов. Наличие выпота устанавливалось в том случае, если расстояние между сигналами от капсулы сустава и внутренней поверхности шейки бедренной кости составляло более 7 мм [9]. Для целей данного исследования использовалось понятие активного коксита. Коксит считался активным при одновременном наличии двух признаков: боли (спонтанной или возникающей при пассивных движениях в тазобедренном суставе) и выпота в полости тазобедренного сустава.

Результаты

Исходно коксит наблюдался у 22 больных. Признаки, характерные для активного коксита, были выявлены в 33 тазобедренных суставах у 22 больных. У 11 больных отмечался односторонний активный коксит, также у 11 больных имел место двухсторонний активный коксит. Характеристика данной подгруппы больных представлена в таблице 2. В данной подгруппе больных, так же как и в основной группе, преобладали мужчины. Данная подгруппа больных АС была сопоставима со всей группой больных по возрасту, давности и активности АС (p < 0,05, критерий Манна – Уитни).

18 из 22 больных этой подгруппы получили 9 инфузий инфликсимаба, у остальных 4 больных число инфузий составляло 5–8. Оценка результатов лечения (боль в тазобедренных суставах по 100-мм ВАШ и величина выпота ультрасонографически) проводилась дважды: после первых 3 инфузий (медиана срока оценки 4,5 недели, диапазон 2–8 недель) и после 5–9 инфузий инфликсимаба (медиана срока оценки 7 недель, диапазон 4–9 недель).



Клинически значимым считалось уменьшение боли на ≥ 20 мм по 100-мм ВАШ и уменьшение выпота на ≥ 1 мм.

В качестве фоновой терапии все пациенты с кокситом продолжали принимать ранее назначенные НПВП. Трое из этих пациентов также продолжали принимать ГКС внутрь (в дозах, эквивалентных не более 7,5 мг преднизолона в день), 4 пациента – метотрексат, 1 пациент – сульфасалазин. Модификация фоновой терапии разрешалась только после подведения итогов применения трех инфузий инфликсимаба. После 3 инфузий инфликсимаба отмечалось статистически и клинически значимое уменьшение боли и выпота в исходно измененных тазобедренных суставах (табл. 3). Боль снизилась клинически значимо в 27 (82%) тазобедренных суставах, в том числе прекратилась в 12 (38%) суставах. Сильная боль (≥ 40 мм по 100-мм ВАШ), исходно отмечавшаяся в 27 суставах, после 3 инфузий инфликсимаба не наблюдалась ни у одного больного. Умеренная боль (≥ 20 мм и < 40 мм по ВАШ) сохранялась только в 2 (6%) тазобедренных суставах. Существенного эффекта не отмечалось со стороны 6 (18%) исходно измененных тазобедренных суставов. Усиления боли не наблюдалось ни в одном тазобедренном суставе.

Выпот после 3 инфузий инфликсимаба значимо уменьшился в 22 (67%) тазобедренных суставах, в том числе значительно (≥ 2 мм) в 16 (49%) суставах, и увеличился только в 2 (6%) суставах. Признаки активного коксита перестали определяться в 16 (49%) исходно измененных тазобедренных суставах (табл. 3).

Достигнутый после трех инфузий клинический эффект в основном сохранялся на протяжении последующей терапии (табл. 3). Медианы выраженности боли в тазобедренных суставах после трех и после 5–9 инфузий инфликсимаба были низки и сравнимы. На протяжении времени анализа боль устойчиво прекратилась в 7 (21%) суставах, значимо снизилась и в дальнейшем не усиливалась в 22 (67%) су-

Таблица 3. Динамика боли и выпота в тазобедренных суставах у пациентов с АС и кокситом на фоне терапии инфликсимабом ($n = 33$)^о

	Исходно	После 3 инфузий	После 5–9 инфузий
Боль в тазобедренных суставах (ВАШ, 0–100 мм), мм*	59 (41–78) [1–100]	1 (0–6) [0–34]**	3 (0–10) [0–90]**
Выпот в тазобедренных суставах, мм*	9,2 (7,6–10,0) [7,1–17,9]	7,4 (7,0–8,9) [4,5–12,4]**	7,3 (6,5–9,1) [5,0–18,2]**
«Активный» коксит, n	33	17	16

^о n – число суставов.

* Приведены медианы, 25–75% квартили (в круглых скобках) и максимальное и минимальное значения (в квадратных скобках).

** $p < 0,001$ (во всех случаях), критерий Вилкоксона (сравнение исходных данных и данных после лечения).

Таблица 4. Динамика боли (по 100-мм ВАШ) в отдельных измененных тазобедренных суставах на фоне терапии инфликсимабом^о

	После 3 инфузий (n)	После 5–9 инфузий (n)
Боль снизилась на ≥ 20 мм,	27 (82%)	22 (67%)
в том числе прекратилась	12 (36%)	12 (36%)
Боль не изменилась (изменения < 10 мм)	6 (18%)	9 (27%)
Боль сохранялась	20 (61%)	20 (61%)
сильная (≥ 40 мм)	0	4 (12%)
умеренная (≥ 20 и < 40 мм)	2 (6%)	2 (6%)
Боль усилилась (на ≥ 20 мм)	0	2 (6%)

^о n – число суставов.

ставах. Интенсивная боль (≥ 40 мм по ВАШ), исходно отмечавшаяся в 27 (82%) тазобедренных суставах у 19 больных, стабильно (на всем протяжении терапии) снизилась в 22 (67%) суставах у 16 больных. Неустойчивый анальгетический эффект (первоначальное снижение боли с последующим ее усилением) отмечался в отношении 6 (18%) тазобедренных суставов.

В основном сохранялось положительное влияние инфликсимаба и на величину выпота в тазобедренных суставах. После 5–9 инфузий препарата выпот устойчиво отсутствовал в 7 (21%) исходно измененных суставах, определялся в меньшем количестве в 20 (61%) суставах, в том числе в значительно меньшем количестве (на ≥ 2 мм) – в 14 (42%) тазобедренных суставах. Выпот не уменьшился (по сравнению с исходным) в 9 (27%) суставах и увеличился в 4 (14%) тазобедренных су-

ставах (табл. 5). В небольшом числе случаев отмечался неустойчивый эффект: первоначальное уменьшение выпота с последующим его накоплением.

Общий эффект лечения (одновременное уменьшение боли и выпота) после 3 инфузий наблюдался в 18 (55%) суставах у 14 больных. После 5–9 инфузий инфликсимаба первоначально достигнутый общий эффект сохранялся или увеличивался (по сравнению с общим эффектом после 3 инфузий) в отношении большинства (23, 70%) суставов и уменьшился в отношении 10 (30%) тазобедренных суставов. Некоторая нестабильность лечебного эффекта инфликсимаба в отношении коксита объяснялась, скорее, уменьшением у некоторых больных длительности сохранения выраженного эффекта по мере продолжения терапии, чем собственно снижением эффективности.



Таблица 5. Динамика выпота (по данным ультразвукографии) в отдельных тазобедренных суставах на фоне терапии инфликсимабом^о

	После 3 инфузий (n)	После 5–9 инфузий (n)
Выпот уменьшился		
на ≥ 1 мм	22 (67%)	20 (61%)
значительно (на ≥ 2 мм)	16 (49%)	14 (42%)
Выпот отсутствовал (≤ 7 мм)	12 (36%)	13 (39%)
Выпот не изменился (изменения < 1 мм)	9 (27%)	9 (27%)
Выпот увеличился на ≥ 1 мм	2 (6%)	4 (12%)

^о n – число суставов.

В ходе лечения появление признаков активного воспаления в тазобедренных суставах, которые исходно считались неизменными, не отмечалось.

С целью анализа зависимости эффекта инфликсимаба от стадии исходных рентгенологических изменений тазобедренных суставов проведено сравнение динамики проявлений коксита в двух подгруппах: у пациентов с кокситом небольшой стадии (0–II, n = 14) и пациентов со значительной рентге-

нологической стадией коксита (III–IV, n = 19).

Исходный уровень боли в измененных тазобедренных суставах у больных с различными рентгенологическими стадиями коксита по BASRI-hips был сравним, хотя в цифровом отношении был больше у больных с III–IV рентгенологическими стадиями. Исходная величина выпота в тазобедренных суставах была статистически достоверно больше у больных со значительными рентгенологическими измене-

ниями. Однако статистически значимых различий между динамикой уровня боли и величины выпота у больных с различной стадией коксита установлено не было (табл. 6). Частота достижения клинически значимого результата лечения (снижение боли в тазобедренных суставах на ≥ 20 мм по 100-мм ВАШ и/или уменьшение выпота на ≥ 1 мм в полости тазобедренных суставов) при разной исходной рентгенологической стадии коксита также оказалась сравнимой (табл. 7).

Применение инфликсимаба характеризовалось положительной динамикой проявлений коксита, причем выраженный эффект наблюдался уже после первых трех инфузий. У преобладающего числа больных значительно (более чем на 90%) снизился уровень боли в тазобедренных суставах, значимо снизился объем выпота в тазобедренных суставах по данным УЗИ, причем в 12 (36%) суставах выпот перестал определяться.

Первоначально достигнутый эффект сохранялся на протяжении всего периода терапии в 23 (70%) суставах у 17 (77%) больных. Длительность сохраняющегося эффекта составляла у большинства больных 8 недель. У трех больных на фоне дальнейшей терапии отмечалось более быстрое начало снижения эффекта инфликсимаба (через 4–5 недель после инфузии), чем объяснялось выявление ухудшения состояния тазобедренных суставов в виде нарастания боли и выпота на момент оценки после 5–9 инфузий, так как срок оценки совпадал с моментом обострения коксита.

Степень выраженности эффекта от применения инфликсимаба не зависела от исходной рентгенологической градации коксита. У больных с более выраженными рентгенологическими изменениями тазобедренных суставов выявлялась более высокая величина выпота по данным УЗИ тазобедренных суставов.

Большинство больных после 3 инфузий инфликсимаба полностью отменили НПВП или уменьшили их дозу на 50%. Эффект, полученный после 3 инфузий инфликсима-

Таблица 6. Сопоставление исходного уровня боли и величины выпота в тазобедренных суставах у больных с кокситом и динамика этих показателей на фоне терапии инфликсимабом с рентгенологической стадией коксита (n = 33)^{о†}

	Рентгенологические стадии коксита		p**
	0–II (n = 14)	III–IV (n = 19)	
Боль (100-мм ВАШ), мм			
Исходно	57 (45–72) [30–84]	68 (23–84) [1–100]	0,7
Динамика			
после 3 инфузий*	53 (39–69) [18–82]	54 (23–75) [-9–100]	0,84
после 5–9 инфузий*	53 (44–68) [5–84]	49 (-2–78) [-36–100]	0,51
Выпот, мм			
Исходно	8,0 (7,5–8,6) [7,3–13,0]	9,8 (8,7–11,2) [7,1–17,9]	0,018
Динамика			
после 3 инфузий*	1,3 (0,6–2,8) [-0,4–3,8]	2,2 (1,0–2,6) [-1,2–5,5]	0,57
после 5–9 инфузий*	0,9 (-0,5–1,3) [-2,2–3,9]	2,5 (0,9–3,1) [-2,0–5,1]	0,053

^о n – число суставов.

[†] Приведены медианы, 25–75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках).

* По сравнению с исходными значениями.

** p – критерий Манна – Уитни.



ба, длительно сохранялся на фоне продолжения терапии у преобладающего числа больных.

Отсутствие положительной динамики боли после 5–9 инфузий инфликсимаба у 10 больных можно объяснить наличием у них выраженных структурных изменений в тазобедренных суставах (счет BASRI II–III).

Обсуждение

Особенностью нашего исследования была детальная оценка динамики коксита, частого и прогностически неблагоприятного проявления АС [10]. Поскольку у многих пациентов коксит отмечался в течение длительного времени перед началом исследования и сопровождался рентгенологическими изменениями тазобедренных суставов, для более точной характеристики противовоспалительного действия инфликсимаба мы применили условное понятие «активный коксит», определяя его как сочетание боли (или болезненности) с выпотом в полости тазобедренного сустава. Исследование выпота мы считали необходимым еще и потому, что это позволяло отграничить эффект инфликсимаба в отношении энтезитов, нередко отмечавшихся в области тазобедренных суставов. Величина выпота уменьшилась достоверно, причем в преобладающем большинстве (в 20 из 33) исходно воспаленных тазобедренных суставов.

Выраженный положительный эффект в отношении коксита наблюдался уже после первых трех инфузий. Достоверно, более чем на 90%, снизился уровень боли в тазобедренных суставах, также достоверно, почти на 20%, снизился уровень выпота в тазобедренных суставах, а в 12 (36%) суставах выпот перестал определяться. Похожие результаты были получены нами в другом исследовании после внутривенного применения высоких доз глюкокортикостероидов у больных АС [11]. У двух больных после 3 инфузий инфликсимаба отмечалось значительное снижение уровня боли в тазобедренных суставах при одно-

Таблица 7. Частота достижения клинически значимого эффекта инфликсимаба в зависимости от рентгенологических стадий коксита (n = 33)^о

	Стадии коксита		p**
	0-II (n = 14)	III-IV (n = 19)	
Снижение боли на ≥ 20 мм*, n			
после 3 инфузий	13 (93%)	14 (74%)	0,339
после 5–9 инфузий	12 (86%)	10 (53%)	0,105
Уменьшение выпота на ≥ 1 мм*, n			
после 3 инфузий	8 (57%)	14 (74%)	0,989
после 5–9 инфузий	6 (43%)	14 (74%)	0,152
Одновременное уменьшение боли на ≥ 20 мм и выпота на ≥ 1 мм*, n			
после 3 инфузий	7 (50%)	11 (59%)	0,923
после 5–9 инфузий	6 (43%)	7 (37%)	0,991

^о n – число суставов.

* По сравнению с исходными значениями.

** p – хи-квадрат с поправкой Йетса.

временном увеличении выпота в этих суставах, что, возможно, объясняется техническими погрешностями ультразвукового метода определения выпота. При дальнейшем наблюдении за этими больными выявлялся клинически значимый эффект как по уровню боли, так и по величине выпота в тазобедренных суставах. Сохранение боли после 5–9 инфузий инфликсимаба у 10 больных можно объяснить наличием у них выраженных структурных изменений в тазобедренных суставах (счет BASRI II–III).

Первоначально достигнутый положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода терапии в 26 тазобедренных суставах у 18 (82%) больных. Длительность эффекта составляла у большинства больных 8 недель. У трех больных на фоне дальнейшей терапии отмечалось более быстрое начало снижения эффекта инфликсимаба (через 4–5 недель после инфузии), чем объяснялось выявление ухудшения состояния тазобедренных суставов (нарастание боли и выпота). Степень выраженности лечебного эффекта инфликсимаба не зависела от исходной рентгенологиче-

ской градации коксита. У больных с более выраженными рентгенологическими изменениями тазобедренных суставов выявлялся более значительный выпот по данным УЗИ тазобедренных суставов. Подобное сопоставление проводилось в исследовании А.Г. Бочковой и соавт. при изучении коксита у больных АС, в котором были получены аналогичные результаты [10].

Заключение

Результаты проведенного исследования инфликсимаба при АС свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении коксита у преобладающего большинства больных. Применение инфликсимаба характеризовалось положительной динамикой проявлений коксита, причем выраженный эффект наблюдался уже после первых трех инфузий и длительно сохранялся на фоне продолжения терапии у преобладающего числа больных. Таким образом, полученные нами результаты показали, что инфликсимаб эффективен у большинства больных АС с кокситом. ☺

Литература
→ С. 59



14. Braun J., Davis J., Dougados M., Sieper J., van der Linden S., van der Heijde D.; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 3. P. 316–320.
 15. Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P., Dougados M., Burgos Vargas R., Braun J. Update of the ASAS Recommendations on the use of TNF-blockers in Ankylosing Spondylitis (abstract) // *Arthritis and Rheumatism*. 2009. Vol. 60. № 10. Suppl. Abstr. 1790.
 16. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E., Dagfinrud H., Dijkmans B., Dougados M., Emery P., Geher P., Hammoudeh M., Inman R.D., Jongkees M., Khan M.A., Kiltz U., Kvien T., Leirisalo-Repo M., Maksymowych W.P., Olivieri I., Pavelka K., Sieper J., Stanislawska-Biernat E., Wendling D., Ozgocmen S., van Drogen C., van Royen B., van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
 17. Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., Sieper J., DeWoody K., Williamson P., Braun J.; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 2. P. 582–591.
 18. Braun J., Brandt J., Listing J., Zink A., Alten R., Golder W., Gromnica-Ihle E., Kellner H., Krause A., Schneider M., Sörensen H., Zeidler H., Thriene W., Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9313. P. 1187–1193.
- О.А. РУМЯНЦЕВА, А.Г. БОЧКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА, О.В. ПУШКОВА, Н.В. БУНЧУК**
Влияние инфликсимаба на коксит у больных анкилозирующим спондилитом
1. Amor B., Santos R.S., Nahal R., Listrat V., Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* 1994. Vol. 21. № 10. P. 1883–1887.
 2. Khan M.A. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. iii3–7.
 3. Бунчук Н.В. Инфликсимаб при анкилозирующем спондилите // *Научно-практическая ревматология*. 2006. № 4. С. 4–10.
 4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007. 179 с.
 5. Braun J., Pham T., Sieper J., Davis J., van der Linden S., Dougados M., van der Heijde D.; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 9. P. 817–824.
 6. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., Collantes E., Davis J.C. Jr., Dijkmans B., Dougados M., Géher P., Inman R.D., Khan M.A., Kvien T.K., Leirisalo-Repo M., Olivieri I., Pavelka K., Sieper J., Stucki G., Sturrock R.D., van der Linden S., Wendling D., Böhm H., van Royen B.J., Braun J.; 'Assessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 4. P. 442–452.
 7. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum.* 1984. Vol. 27. № 4. P. 361–368.
 8. MacKay K., Brophy S., Mack C., Doran M., Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 12. P. 2866–2872.
 9. Koski J.M., Anttila P., Hämäläinen M., Isomäki H. Hip joint ultrasonography: correlation with intra-articular effusion and synovitis // *Br. J. Rheumatol.* 1990. Vol. 29. № 3. P. 189–192.
 10. Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Северинова М.В., Киселева Н.М., Бунчук Н.В. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 4. С. 8–13.
 11. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю., Киселева Н.М., Пушкова О.В., Бунчук Н.В. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом // *Терапевтический архив*. 2006. Т. 78. № 12. С. 71–75.
- Н.В. ТОРОПЦОВА, О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ**
Боль в спине у пациентов с остеопорозом: возможности симптоматической терапии
1. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
 2. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 7. С. 375–379.
 3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
 4. Farkas S., Kocsis P., Bielik N., Gémesi L., Trafikánt G. Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant / 19th European Winterconference on Brain Research. 1999. Abstract 98 // www.ewcbr.risc.cnrs.fr/documents/EWCBR1999/abstract/abst9998.htm.
 5. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain*. 1996. Vol. 67. № 2–3. P. 417–425.
 6. Sakaue A., Honda M., Tanabe M., Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 95. № 2. P. 181–188.
 7. Hinck D., Koppenhöfer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
 8. Kocsis P., Tarnawa I., Kovács G., Szombathelyi Z., Farkas S. Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug from Gedeon Richter LTD // *Acta Pharm. Hung.* 2002. Vol. 72. № 1. P. 49–61.