



Обострение анкилозирующего спондилоартрита при попытке лечения малыми дозами метотрексата

Орлов-Морозов А.В.

Орлов-Морозов Александр Валентинович – канд. мед. наук, врач-ревматолог, терапевтическое отделение № 1¹
 ✉ 109153, г. Москва, Хвальный бульвар, 7/11–1–96, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 704 99 78.
 E-mail: orlovmorozov@inbox.ru

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Эффективность метотрексата при анкилозирующем спондилоартрите (АС) в настоящее время не доказана. Тем не менее препарат используется в целях базисной терапии АС.

Цель – изучение эффективности и безопасности метотрексата у больных АС.

Материал и методы. Проведено открытое исследование эффективности лечения метотрексатом у больных АС (n = 12) в сравнении с рутинной терапией (n = 12).

Результаты. Получены отрицательные результаты лечения метотрексатом. У большинства больных зарегистрированы увеличение боли, припухлости суставов, утренней

скованности, ограничения подвижности позвоночника, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение температуры, висцериты. Усиление выраженности симптомов болезни мы расценили как обострение воспалительного процесса. Исследование было досрочно прекращено.

Заключение. Метотрексат не оказал лечебного действия у больных АС. При использовании метотрексата у больных АС требуется постоянное наблюдение врача для обеспечения безопасности терапии.

Ключевые слова: метотрексат, анкилозирующий спондилоартрит, эффективность, безопасность.

Накопленный в мире положительный опыт лечения метотрексатом (МТ) целого ряда ревматических заболеваний – ревматоидного артрита, псориазического артрита, болезни Рейтера, системной красной волчанки и других – побуждает к попыткам использования этого препарата и при анкилозирующем спондилоартрите (АС).

В настоящее время опубликовано немного работ, посвященных изучению МТ при АС. Некоторые из них свидетельствуют о положительных результатах применения препарата [1, 2, 3]. При обобщении данных литературы [4, 5, 6],

в том числе результатов метаанализа двух контролируемых рандомизированных исследований [7], не было получено статистически значимых различий с плацебо. Тем не менее в Финляндии, например, МТ – второй по частоте базисный препарат при АС после сульфасалазина [8]. В России, несмотря на признание редкости положительных эффектов МТ у больных АС [9], предполагается целесообразным использование этого препарата при АС с поражением суставов [10]. Неоднозначность результатов исследований послужила основанием для выполнения настоящей работы.



Таблица 1. Клиническая картина у больных АС, леченных МТ

№	Ф.И.О., возраст, пол	Диагноз	Рентгеновская картина	Длитель- ность забо- лева- ния, лет	Боль: лока- лизация и интен- сивность, баллы, исходно / после МТ	Интенсивность ночной боли, бал- лы, – число пробужде- ний, исход- но / после МТ	Припухлость: локализа- ция и выра- женность, баллы, исходно / после МТ	Скван- ность, ч, исходно / после МТ	Симптом Томай- ера, см, исходно / после МТ	СО ₂ , мм/ч, исходно / после МТ	Общая оценка, данная больным	Другие нежела- тельные эффек- ты МТ
1.	А.Н.С., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 2	2 СИ 3, синдесмофиты	15	г-ст 2/3 т-б 0/1 чел. 0/1	0–0/3–4	г-ст 2/3	0,5/1,2	0/0	34/48	хуже	тошнота, сла- бость, темпера- тура 37,4 °С
2.	А.В.Т., 55 лет, муж.	АС, центральная форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	23	чел. 2/3	0–0/2–2	0/0	0,5/1,5	15/23	6/16	хуже	тошнота, слю- нотечение, «гриппозное состояние»
3.	К.В.Э., 54 лет, муж.	АС, ризомелическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	23	т-б 1/2 поясн. 1/1	0–0/2–2	0/0	1,0/1,5	16/20	22/43	хуже	нет
4.	Л.В.С., 52 лет, муж.	АС, центральная форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; аортальный порок, иридоциклит, кератит, псориаз	2 СИ 4, синдесмофиты	24	шейн. 2/3 грудн. 3/3 поясн. 2/3	1–0/3–4	0/0	2,0/6,0	21/34	–	хуже	температура 38 °С, боли в животе, диа- рея, слабость
5.	М.М.И., 53 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; аортальный порок	2 СИ 4, «бамбук»	8	и.с. 1/3 л-з 1/3	2–0/3–3	0/пр. л-з 2	0,25/3,0	25/43	55/51	хуже	боль в правом подреберье, головная боль, «опьянение»
6.	П.С.И., 40 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; миокардит, поражение легких	2 СИ 4, «бамбук»	6	г-ст 1/3 кол. 2/3 пл. 2/3	2–0/3–0 не спал	кол. 2/3	3/5,5	14/17	35/45	хуже	острое респира- торное забо- левание, резь в глазах
7.	П.А.Г., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	22	0/0	0/0	кол. 2/2	0,5/0,5	10/10	33/42	так же	нет
8.	Ч.Е.П., 53 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	3	стопа 1/2 г-ст 0/2 т-б 2/3	0/0	стопа 1/2	0,5/2	26/39	21/40	хуже	головная боль, тошнота, рвота



9.	Ш.Ю.Б., 58 лет, жен.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	35	пл. 2/3 кол. 3/3 т-б 2/3 кисть 3/3 стопы 2/3 шейн. 2/3 поясн. 2/3	2–2/3–4	л. кист. 2/2 л. пл. 2/2 л. кол. 3/3	4/8	19/31	23/32	хуже	нет
10.	К.В.В., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, «бамбук»	26	локт. 0/1 шейн. 1/2 грудн. 1/1 поясн. 1/1	2–3/3–4	0/0	1/2	35/35	20/10	хуже	нет
11.	М.М.И., 49 лет, жен.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 2	2 СИ 3	20	пр. пл. 2/3 пр. л-з 2/3 кисти 2/3 т-б 2/2 г-ст 2/2 кол. 3/3 грудн. 2/2 поясн. 3/3	2–1/2–2	пр. л-з 2/2 л. кол. 2/2 кисти 2/2	1/весь день	11/15	30/43	хуже	температура 37,5 °С, Цистит
12.	Н.Р.А., 29 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 1	2 СИ 3	10	пр. пяф. 1/2 пр. и.с. 1/2 пятка 0/2	1–0/1–2	пр. пяф. 2/2 пятка 0/2	0,5/3	5/5	10/40	хуже	температура 38 °С, кардит

МТ – метотрекат, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АС – анкилозирующий спондилоартрит, ст. 3 – III стадия, ст. 4 – IV стадия, акт. 2 – активность II степени, акт. 3 – активность III степени, ФН 1 – функциональная недостаточность суставов I степени, ФН 2 – функциональная недостаточность суставов II степени, 2 СИ 3 – двусторонний сакроилеит III стадии, 2 СИ 4 – двусторонний сакроилеит IV стадии, г-ст – голенистоопный сустав, т-б – тазобедренный, чел. – челюстной, пл. – плечевой, кол. – коленный, шейн. – шейный отдел позвоночника, поясн. – поясничный, и.с. – илеосакральный, пр. – правый, пл. – плечевой, л-з – лучезапястный, грудн. – грудной отдел позвоночника, пяф. – пястнофаланговый, л. – левый, кист. – кисть, локт. – локтевой

Материал и методы

У 12 больных АС проведено лечение МТ по методу Вайнштейна – препарат назначали в дозе 7,5 мг в неделю. Контрольную группу составили 12 больных АС, получавших рутинную терапию. Показанием для включения в исследование было наличие длительного обострения, характеризующегося высокой активностью, торпидностью по отношению к обычным методам лечения (индометацин, фенилбутазон, физические методы лечения), выраженным болевым синдромом. В опытную и контрольную группы больные отбирались параллельно, случайным методом.

Дизайн исследования можно описать как открытое контролируемое изучение эффективности МТ (7,5 мг в неделю) в сочетании с лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с монотерапией НПВП. В исследование включали больных с развернутой стадией АС, клиническая картина заболевания у которых соответствовала диагнозу определенного или классического АС по критериям Американской ревматологической ассоциации. Все больные имели рентгенологический критерий и по 4 клинических критерия АС. В 100% случаев выявлен двусторонний сакроилеит: IV стадии у 10 больных основной и 9 контрольной группы, III стадии – у 2 и 3 соответственно. По информации, полученной от 1 больного основной и 2 больных контрольной групп, у них в анамнезе был иридоциклит. Мужчин было по 10 в каждой группе. Возраст больных основной группы составил в среднем 49,2 (от 29 до 55 лет), контрольной – 44,2 года (от 33 до 60 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 3 до 30 лет в основной группе и от 6 до 37 лет в контрольной, в среднем – 18,1 и 16,6 года соответственно. Больные основной и контрольной групп имели достоверный диагноз АС, были близки между собой по клиническим и лабораторным параметрам.

МТ назначался в дозе 7,5 мг в неделю (3 приема по 2,5 мг через 12 часов). Одновременно продолжалась начатая ранее терапия НПВП: у 11 из 12 – индометацином, у 1 больного аспирином. Анализы крови и мочи выполнялись перед началом лечения и спустя 3 дня после каждого приема 7,5 мг МТ. Оценку результатов проводили на следующий день после первого приема МТ и затем еженедельно в период последующих визитов больного.

Применяли следующие параметры оценки эффективности лечения: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, в мм/ч), боль при движении, ночная боль, количество пробуждений от боли за ночь,

припухлость суставов (применялась трехбалльная шкала оценки: «0 баллов» – нет, «1 балл» – слабая, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – сильная), симптом Томайера (в см), продолжительность общей утренней скованности (в ч). Пациент оценивал свое общее состояние по отношению к исходному самочувствию.

Статистическая обработка материала проведена по методу Стьюдента.

Результаты

Сравнительное исследование эффективности МТ было выполнено у 24 больных АС, по 12 в основной и контрольной группе, которым случайно назначался МТ или индометацин. Исходно 2 группы больных были сопоставимы по клиническим и рентгенологическим характеристикам, активности воспалительного процесса.

После приема МТ положительный эффект не был получен ни в одном из 12 случаев. Спустя 2 недели препарат был отменен у всех больных. Двое из них приняли по 7,5 мг 3 раза, 7 – 2 раза, 2 – 1 раз. Причиной отмены явились различные комбинации следующих эффектов: усиление болевого синдрома у 9 больных, появление или увеличение припухлости суставов – у 4, повышение температуры тела – у 4, ускорение СОЭ – у 11, возникновение других нежелательных реакций – у 8.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных АС из опытной группы и динамика клинических симптомов на фоне приема МТ (поскольку в данном случае для суждения о характере происходящего особенно важна интегральная клиническая оценка симптомов, данные представлены по каждому из больных). У всех пациентов диагностирована развернутая стадия АС, у большинства достигшая анкилозирования илеосакральных сочленений, на рентгенограмме выявлялись синдесмофиты, «бамбук».

При назначении МТ отмечено повышение показателей активности заболевания – СОЭ, боли в суставах и позвоночнике, особенно ночные боли, утренняя скованность, припухлость суставов, температура, тугоподвижность позвоночника. В большинстве случаев наблюдалось сочетанное возрастание этих признаков. Диапазон клинических эффектов МТ колебался от очень яркого обострения, выразившегося в усилении суставного синдрома, сопровождавшегося висцеральными проявлениями, высокой лихорадкой, значительным повышением СОЭ (№№ 4, 11, 12), до изолированного повышения СОЭ в отсутствие клинической картины ухудшения (№ 7) или не-большого усиления боли в суставах в день приема

МТ (№ 10). Наиболее демонстративно связь обострения с приемом МТ проявилась у больного Л.В.С. (№ 4). В день приема МТ возникло выраженное обострение суставного синдрома, лихорадка 39 °С, диарея. В связи с ожиданием лечебного эффекта пациент расценил симптомы как случайные, вызванные «отравлением», и через неделю повторил прием МТ. Это привело к повторному возникновению указанных проявлений. В связи с ухудшением больной уклонился от дальнейших посещений врача. В обоих эпизодах обострение самопроизвольно разрешилось в течение 3 дней без назначения дополнительной терапии, так же как у 2 других больных. У 5 больных ухудшение купировалось дополнительным назначением индометацина. Следует отметить, что более тяжелое обострение воспалительного процесса отмечалось у больных с висцеритами и эпизодами лихорадки в анамнезе.

У одного больного ухудшение, вызванное МТ, потребовало более серьезного вмешательства (№ 12).

Больной Н.Р.А., 29 лет. При поступлении жаловался на боли и опухание в мелких суставах кистей и стоп, боли в области голеностопных суставов, пяток, седалищных бугров, шейном и грудном отделах позвоночника. Боли усиливались утром, облегчались после физической нагрузки. Беспokoила слабость, утомляемость, утренняя скованность в течение 1,5 часа. Около 10 лет беспокоили боли в позвоночнике, области пяток, частые радикулиты. В течение последних 3 лет присоединились боли, опухание в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, коленных, голеностопных суставах. Полтора месяца назад появились эпизоды субфебрильной температуры, усилились боли в позвоночнике и суставах. При обследовании определялась болезненность и ограничение подвижности в области грудного и поясничного отделов позвоночника, боли в илеосакральных, манубриостернальном, реберно-грудном сочленениях, болезненность и припухлость коленных, голеностопных суставов, II и III пальцев стоп. Симптом Томайера – 6 см, Форестье – 0 см, Отто – 4,5 см, Шобера – 3,5 см. Рентгенологически определялся двусторонний сакроилеит III степени: пятнистый остеосклероз, очаговый остеопороз, нечеткость субхондральных поверхностей костей, начальные явления анкилозирования. СОЭ – 10 мм/ч. Латекс-тест отрицательный.

На следующий день после приема 7,5 мг МТ увеличились боли, припухлость в голеностопных суставах, области ахилловых сухожилий,

**Таблица 2.** Динамика показателей активности АС при попытке лечения МТ

Показатели	Группа приема МТ (n = 12)			Контрольная группа (n = 12)			p
	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика	
СОЭ	28,6	38,2	+9,2	30,3	20,5	-12,7	< 0,0005
Скованность	1,13	4,75	+3,62	1,85	1,0	-0,85	< 0,0005
Индекс боли	5,5	7,66	+2,16	4,25	3,25	-1,0	< 0,0005
Индекс припухлости	1,6	2,47	+0,87	0,58	0,33	-0,25	< 0,005
Симптом Томайера	16,0	25,3	+9,3	27,2	21,1	-6,4	< 0,0005
Оценка больного			-0,67			+0,75	< 0,0005

МТ – метотрексат, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СОЭ повысилась до 34, затем 40 мм/ч, температура – до 37,6–37,9 °С. Появилась тахикардия 90–120 уд/мин, отмечено удлинение PQ до 0,24–0,26 с. На основании предположения о наличии причинно-следственной связи между приемом МТ и ухудшением состояния пациента препарат был отменен, назначен фенилбутазон. Лечение проводилось в течение 1,5 месяца с временным и неполным эффектом, после некоторого улучшения симптомы вновь рецидивировали. Был назначен циклофосфамид дважды в дозе 0,4 г в день, затем по 0,2 г ежедневно в течение месяца. На этом фоне купировался суставной синдром, нормализовалась температура, исчезла тахикардия, восстановилась атриовентрикулярная проводимость.

Приведенное описание клинического наблюдения позволяет предположить, что к существенно ухудшению привел именно однократный прием 7,5 мг МТ. Этот случай послужил основанием для прекращения исследования.

Статистическая обработка полученных результатов представлена в таблице 2. Как видно из ее данных, в основной и контрольной группах прослеживается противоположная направленность динамики представленных параметров. По каждому из признаков различия статистически высоко достоверны. В таблице 3 дан анализ направленности динамики показателей активности. Очевидно, что ухудшение встречалось только среди пациентов, получавших МТ. Частота ухудшения по общей оценке больного и врача составила 91,7%.

Таким образом, малые дозы МТ, по всей видимости, вызвали у больных АС комплекс симптомов, характеризующих обострение воспалительного процесса. При этом обострение происходило с довольно высокой частотой, а его интенсивность колебалась от кратковременного усиления боли

в суставах до выраженных суставных и висцеральных проявлений.

Обсуждение

Поскольку эффективность МТ известна при целом ряде ревматических болезней, в том числе из группы серонегативных артритов, можно было предполагать наличие лечебного эффекта и при АС. Появление или нарастание у 11 из 12 больных опытной группы боли, припухлости суставов, утренней скованности, ограничения подвижности позвоночника, лихорадки, висцеритов, ускорение СОЭ мы расценили как обострение воспалительного процесса.

Так как больным и врачом ожидалась положительная динамика проявлений болезни, эффект плацебо направлен против полученных результатов (негативной динамики), следовательно, открытый способ исследования не снижает достоверности полученных результатов.

Очень высокая частота обострения воспалительного процесса позволяет предполагать, что МТ негативно влияет на один из основных механизмов АС. За пределами настоящего исследования мы наблюдали получавшего МТ больного АС, который поступил в реанимационное отделение больницы, где умер в связи с терминальной почечной недостаточностью. При вскрытии обнаружен активный гломерулонефрит. Представленные в статье результаты не позволяют исключить взаимосвязь с препаратом.

Обострение заболевания под воздействием МТ не является исключительным свойством АС. Имеются сообщения о возникновении гипертермии в качестве побочного эффекта МТ при болезни Стилла [11]; артралгий, миалгий, слабости, ощущения недуга у 10% больных ревматоидным

Таблица 3. Частота направленности динамики признаков активности АС при терапии МТ, n (%)

Показатели	Хуже	Без динамики	Лучше
СОЭ			
группа приема МТ	9 (81,8)	0	2 (18,2)
контрольная группа*	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75)
Скованность			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	5 (41,7)	7 (58,3)
Индекс боли			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	6 (50)	6 (50)
Индекс припухлости			
группа приема МТ	5 (41,7)	7 (58,3)	0
контрольная группа	0	9 (75)	3 (25)
Симптом Томайера			
группа приема МТ	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)
контрольная группа	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75)
Оценка больного			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	5 (41,7)	7 (58,3)
Температура > 37,8 °С			
группа приема МТ	5 (41,7)	7 (58,3)	0
контрольная группа	0	12 (100)	0

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, МТ – метотрексат

* Через неделю после визита

артритом, что часто служило причиной отмены препарата [12]; возникновении или увеличении ревматоидных узлов, экссудативного плеврита, перикардита, васкулита [13, 14].

Назначение МТ привело к вынужденному увеличению дозы глюкокортикостероидов у некоторых больных системной красной волчанкой, протекавшей с тяжелыми серозитами, васкулитом [15]. В качестве аналога обострения АС на фоне МТ можно привести хорошо известный факт ухудшения волчаночного нефрита при лечении препаратами золота. В патогенезе системной красной волчанки обсуждается приоритетная роль иммунодефицита компонентов комплемента С2, С4 и только во вторую очередь – высокого уровня ответа гуморальных антител [16, 17]. Есть данные о том, что МТ угнетает продукцию ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом [18]. Ведущей ролью иммунного дефицита можно объяснить относительную благоприятность течения системной красной волчанки при наличии ревматоидного фактора [19], так как он отражает высокий уровень активности гуморального иммунитета к чужеродному или измененному белку [20, 21], что может служить продвижением по пути элиминации иммунных комплексов при дефиците нормальных звеньев иммунитета.

Селективная депрессия цитостатическим препаратом дефицитного звена иммунного

процесса может вызвать обострение заболевания. Подобный механизм можно допустить при АС. Следует отметить, что в нашем случае речь идет о малых дозах МТ, поскольку с их увеличением снижается селективность. Другой особенностью нашего материала является отбор больных с наиболее активными вариантами заболевания. Причиной получения расходящихся результатов может быть использование различной дозы препарата, а также характеристики клинического материала.

Наши результаты свидетельствуют о возможности ухудшения АС при терапии МТ. Это требует постоянного врачебного контроля и осведомленности больного при назначении препарата.

Выводы

1. МТ не проявил лечебного действия у больных АС.
2. МТ вызвал изменения в клинической картине, которые можно расценить как обострение заболевания.
3. Высокая частота возникновения обострения позволяет предполагать связь с одним из основных механизмов действия препарата.
4. При назначении МТ больным АС требуется осторожность в отношении возможного ухудшения течения болезни. ☺



Литература (References)

1. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1104–7.
2. Ferraz MB, da Silva HC, Atra E. Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. *J Rheumatol.* 1991;18(1):146–7.
3. Handler RP. Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):234.
4. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Treatment of refractory spondylarthropathies. *Presse Med.* 1998;27(4):175–80.
5. Toussirot E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs.* 1998;56(2):225–40.
6. Toussirot E, Wendling D. L'utilisation du methotrexate dans les spondylarthropathies. *Revue de la litterature. Rev Med Interne.* 1996;17(4):333–9.
7. Yang Z, Zhao W, Liu W, Lv Q, Dong X. Efficacy evaluation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis using meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(5):346–51.
8. Relas H, Kautiainen H, Puolakka K, Virta LJ, Leirisalo-Repo M. Survival of disease-modifying antirheumatic drugs used as the first antirheumatic medication in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. A nationwide population-based register study. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1135–8.
9. Бунчук НВ, Бадюкин ВВ, Коротаева ТВ. Анкилозирующий спондилит. В: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. (Bunchuk NV, Badokin VV, Korotaeva TV. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian).
10. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. *Научно-практическая ревматология.* 2013;(1):15–20. (Erdes ShF, Volnukhin EV, Galushko EA. [Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;(1):15–20. Russian).
11. Maillot F, Machet L, Hommeja-Marin H, Vaillant L. Hyperthermie due au methotrexate au cours d'une maladie de Still. *Therapie.* 1994;49(6):520–1.
12. Halla JT, Hardin JG. Underrecognized post-dosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1224–6.
13. Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB. Accelerated nodulosis, pleural effusion, and pericardial tamponade during methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1994;21(5):934–7.
14. Didry C, Combe B, Sany J. Absence of efficacy of methotrexate on systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Belg.* 1990;9(1):138.
15. Wilson K, Abeles M. A 2 year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1674–7.
16. Fielder AH, Walport MJ, Batchelor JR, Rynes RI, Black CM, Dodi IA, Hughes GR. Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6363):425–8.
17. Lamers MC. Factors influencing the development of immune-complex diseases. *Allergy.* 1981;36(8):527–35.
18. Alarcón GS, Schrohenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1156–61.
19. Feldman D, Feldman D, Ginzler E, Kaplan D. Rheumatoid factor in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1989;16(5):618–22.
20. Petty RE, Hunt DW, Rosenberg AM. Antibodies to type IV collagen in rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1986;13(2):246–53.
21. Rowley M, Tait B, Mackay IR, Cunningham T, Phillips B. Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1986;29(2):174–84.

Exacerbation of ankylosing spondylitis after low-dose methotrexate therapy

Orlov-Morozov A.V.

Orlov-Morozov Aleksandr Valentinovich – MD, PhD, rheumatologist, Internal Diseases Department No.1¹
 ☒ 7/11–1–96 Khvalynskiy bulvar, Moscow, 109153, Russian Federation.
 Tel.: +7 (916) 704 99 78.
 E-mail: orlovmorozov@inbox.ru

Background: Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis (AS) is disputable. Nevertheless, methotrexate is still used for disease-modifying therapy of AS.

Aim: To assess efficacy and safety of methotrexate in AS patients.

Materials and methods: It was an open comparative study of efficacy of methotrexate (n = 12) versus standard therapy (n = 12) in AS patients.

Results: Negative results of methotrexate therapy were obtained. In the majority of patients

methotrexate therapy was associated with increased joint pain, swelling and morning stiffness as well as elevation of erythrocyte sedimentation rate, fever and visceritis. Worsening of symptoms was regarded as exacerbation of inflammatory process. The study was terminated prematurely.

Conclusion: Methotrexate demonstrated no therapeutic effect in AS patients. In AS, methotrexate should be administrated under close physician control in order to ensure treatment safety.

Key words: methotrexate, ankylosing spondylitis, efficacy, safety.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation