

ПЕРЕДОВАЯ

ИНФЛИКСИМАБ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ - STATUS PRAESENS

Н.В.Бунчук

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Инфликсимаб в нашей стране был зарегистрирован для применения у больных анкилозирующим спондилитом (АС) в 2005 г., а с 2006 г. вошел в перечень средств, которые могут быть предоставлены отдельным категориям пациентов бесплатно (в рамках государственной социальной помощи). Поэтому представляется своевременным детально рассмотреть практические аспекты применения этого препарата у больных АС. Среди них есть положения, которые можно сегодня считать бесспорными, вопросы, продолжающие обсуждаться, и аспекты, остающиеся невыясненными.

К числу положений, не вызывающих дискуссий, относятся показания к назначению, противопоказания, режим терапии (с некоторыми оговорками) и методы оценки ее результатов.

Показанием к назначению инфликсимаба при АС считается стойко высокая активность болезни, сохраняющаяся несмотря на адекватную общепринятую терапию. Под общепринятой терапией у больных с изолированным спондилитом понимается применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а у больных с одновременным артритом, помимо НПВП, локальной терапии глюкокортикоидами и сульфасалазина. Адекватным для НПВП считается применение какого-либо препарата в полной суточной дозе в течение, как минимум, 3 мес. (оказавшегося наиболее эффективным для данного пациента при переборе не менее двух средств из этой группы). Локальная терапия считается адекватной, если проведено не менее двух инъекций в один сустав (энтезис). Адекватной суточной дозой сульфасалазина считается 2-3 г, а минимально необходимым сроком для оценки эффективности - 3 мес.[1].

Понятие "активность АС" с некоторых пор принято выражать количественно, с помощью индекса, имеющего название BASDAI (по названию города в Великобритании, Bath, в котором он был разработан).¹ Этот индекс полностью основывается на мнении пациента и, следовательно, подвер-

жен влиянию различных факторов (уровень образования, психологическое состояние и т. п.). Тем не менее он считается на сегодняшний день лучшим показателем, позволяющим четко различить больных АС с высокой и невысокой активностью воспаления опорно-двигательного аппарата (позвоночника, суставов, энтезисов). Величиной, соответствующей высокой общей активности АС, считается значение BASDAI, равное или превышающее 4. Для констатации стойкости высокой активности АС принят минимальный срок 4 недели. Лабораторным показателям активности воспаления (СОЭ, С-реактивный белок) при АС уделяется небольшое внимание (намного меньшее, чем, например, у больных ревматоидным артритом), так как они нередко не совпадают с клиническими данными.

Для решения вопроса о назначении инфликсимаба рекомендуется также получить мнение эксперта - ревматолога, имеющего опыт работы с больными АС и применения этого препарата. Предполагается, что эксперт должен квалифицированно взвесить дополнительные данные, например, рентгенологические и функциональные изменения позвоночника и суставов, определить скорость прогрессирования болезни и ее прогноз.

Безусловными противопоказаниями в настоящее время считаются²: (1) известная гиперчувствительность к мышьяным белкам и другим компонентам инфликсимаба (в составе препарата Ремикейд это сахароза, полисорбат 80, одноосновной фосфат натрия моногидрат и двухосновной натрия фосфат дигидрат); (2) клинически определяемые серьезные активные инфекции; (3) умеренная или выраженная сердечная недостаточность (III/IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при использовании доз, превышающих 5 мг/кг (высокий риск утяжеления этого состояния); (3) кормление грудью (при беременности инфликсимаб, в случае крайней необходимости, применяться может).

¹ Детальное описание BASDAI, а также других методов оценки АС и результатов лечения приведено на сайте Института ревматологии: www.rheumatolog.ru.

² Инструкции по применению инфликсимаба регулярно обновляются. Здесь цитируются положения, приведенные в версии инструкций, утвержденных Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) США 17 мая 2006 г.

Пациент, которому предполагается назначить инфликсимаб, должен быть тщательно обследован для выявления скрыто протекающих хронических инфекций. В первую очередь, внимание должно уделяться туберкулезу (этот вопрос детально обсуждается ниже), а также любым другим инфекциям, например, полости рта, придаточных пазух носа, мочевыводящих путей, гинекологической сферы и т. д. У пациентов с гепатитом В или С, ВИЧ-инфекцией от применения инфликсимаба приходится, как правило, отказываться.

Существует целый ряд предостережений. Настороженность должна существовать: (1) при назначении препарата пациентам с ранее диагностированными или недавно развившимися демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы или судорогами; (2) у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе; (3) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (существуют предварительные данные о возможном учащении у таких больных опухолей легких, головы и шеи); (4) в случае возобновления лечения после перерыва, превышающего 1 год (существуют опасения в отношении учащения инфузионных реакций). Не рекомендуется в период лечения инфликсимабом применять живые вакцины, анакинру (антитела к рецепторам интерлейкина-1; предполагается повышение риска инфекций). Пока не рекомендуется применение инфликсимаба у детей с АС в возрасте до 16 лет (этот вопрос активно изучается, в настоящее время в США разрешено применение инфликсимаба у детей с болезнью Крона). Пожилой возраст пациентов, сам по себе, противопоказанием к применению инфликсимаба не является.

Стандартной для применения при АС считается доза инфликсимаба 5 мг/кг. Она почти в 2 раза превышает дозу препарата, рекомендуемую у больным ревматоидным артритом (РА). Причины этих различий создателями препарата не обсуждались. Можно лишь предполагать, что повышение дозы объясняется намерением противодействовать образованию антител к инфликсимабу, которое, как предполагается, при РА сдерживается метотрексатом. Метотрексат рекомендуется для одновременного применения с инфликсимабом при РА, при АС этого не требуется. Мало того, в плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что метотрексат, применявшийся в комбинации с инфликсимабом у больных АС, не "удерживал" улучшение после отмены последнего, то есть ничего не добавлял к эффекту этого препарата [2]. Вопрос о клинической значимости антител к инфликсимабу должным образом не изучался. Известно, что через 1-2 года лечения инфликсимабом антитела к нему выявляются примерно у 10% пациентов, что частота появления антител меньше в случае одновременного приема иммунодепрессантов (при РА и болезни Крона), что появление большого количества ан-

тител ассоциируется с усилением выведения инфликсимаба, снижением клинического эффекта и развитием инфузионных реакций.

Существуют отдельные наблюдения, показывающие, что и доза 3 мг/кг может быть высокоэффективной у большинства больных АС. В канадском открытом исследовании после трех инфузий препарата в дозе 3 мг/кг 50% улучшение BASDAI было отмечено у значительной пропорции (50,8%) больных [3]. Лишь у 3 из 17 пациентов возникла необходимость повысить дозу до 5 мг/кг с целью усиления эффекта, что дало желаемый результат у 2 из них. R. Jois et al. при использовании дозы 3 мг/кг отметили хороший эффект лечения (снижение BASDAI больше чем на 50%) у 12 из 13 больных АС и сочли целесообразным повысить дозу до 5 мг/кг лишь у одного пациента [4]. Поэтому, исходя из прагматических (экономических) соображений, терапию инфликсимабом можно начинать с применения меньшей дозы (3 мг/кг), повышая ее (до 5 мг/кг) лишь в случае недостаточного эффекта.

Режим дозирования инфликсимаба при АС вначале стандартен, осуществляется так называемая индукционная фаза терапии, состоящая из трех инфузий. Повторное введение препарата проводится через 2 и 6 недель после первой инфузии. Затем лечение продолжается более "творчески", промежутки между инфузиями определяются индивидуально, в зависимости от длительности сохранения клинического эффекта.

Для оценки результатов терапии принято придерживаться рекомендаций Международной ассоциации по изучению АС (сокращенно ASAS). Для контроля за эффектом инфликсимаба рекомендуется "основной набор показателей ASAS для повседневной практики": общая оценка результатов терапии пациентом (по визуальной аналоговой 100-мм шкале, ВАШ), боль в позвоночнике (ВАШ), боль в позвоночнике ночью (ВАШ), утренняя скованность (обычно используют среднюю арифметическую величину ответов на два вопроса о скованности из BASDAI, ВАШ), число воспаленных суставов и болезненных энтезисов, функциональное состояние пациентов (опросник BASFI), подвижность позвоночника (тест Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки и расстояние "затылок-стена"), общая слабость (ВАШ) и СОЭ (или С-реактивный белок, СРБ) [5]. Но решающее значение, когда требуется оценить степень выраженности эффекта в целом, особенно если необходимо принять решение о том, продолжать или завершать терапию инфликсимабом, придают динамике BASDAI. Клинически значимым эффект терапии инфликсимабом считают в том случае, если BASDAI уменьшается не менее чем на 50% или на 20 единиц (по шкале 0-100). Суммарный эффект лечения инфликсимабом может оцениваться и с помощью предварительных критериев ASAS для краткосроч-

ного улучшения при АС [6], которые создавались экспертами по аналогии с известными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) для оценки степени эффекта лечения при РА. Используются следующие 4 показателя: общая оценка результатов терапии пациентом (ВАШ), боль в целом (ВАШ), функциональное состояние пациентов (опросник BASFI) и утренняя скованность (средняя арифметическая двух значений скованности из BASDAI, ВАШ). Улучшение определяется как положительная динамика на $\geq 20\%$ и абсолютное улучшение на ≥ 10 единиц (по шкале 0-100) как минимум 3 из указанных 4 показателей, при условии отсутствия ухудшения (как минимум на $\geq 20\%$ и на ≥ 10 единиц) четвертого показателя. Выделяется 50% улучшение: положительная динамика на $\geq 50\%$ и на ≥ 20 единиц (по шкале 0-100) как минимум 3 показателей, при отсутствии ухудшения четвертого показателя. Используется также понятие "частичная ремиссия": такое состояние пациента, при котором величина каждого из 4 показателей составляет менее 20 мм по ВАШ.

Обращает на себя внимание, что практически все указанные показатели основаны на оценке пациентов, нет ни одного так называемого объективного критерия, в отличие от критериев ACR или индекса DAS при РА. Это, конечно, слабое место. Делались попытки ввести в состав критериев суммарной оценки такие показатели, как динамика СРБ и измерения подвижности позвоночника [7]. Но эта попытка пока не получила развития, так как у многих больных с высокой активностью АС величина СРБ исходно не отличается от нормы или незначительно превышает ее. Это же касается показателей подвижности позвоночника, которые, кроме того, могут существенно не меняться в ходе успешной терапии вследствие исходного анкилозирования. Эти показатели, конечно, могут использоваться для индивидуальной оценки результатов лечения, но только в том случае, если они исходно существенно изменены.

Опубликован опыт применения инфликсимаба при АС в течение 4-5 лет [8, 9].

О разочаровывающих результатах до сих пор не сообщалось. Результаты исследований и клинических наблюдений в разных странах однозначно указывают на эффективность инфликсимаба у больных АС в отношении всех основных проявлений заболевания. Эти данные подтверждены и в первом исследовании инфликсимаба, проведенном в России (см. статью О.А. Румянцевой и соавт. в этом номере журнала). Можно уверенно говорить о таких свойствах инфликсимаба при АС, как способность быстро приводить к клиническому улучшению (у большинства пациентов уже на следующий день после первой инфузии) и часто, примерно у 50-60% больных, вызывать значительное, очевидное для пациентов и врачей, суммарное улучшение (не ме-

нее чем 50%-ое). Нужно также подчеркнуть, что неэффективность инфликсимаба у больных АС отмечается редко, только в единичных случаях.

Однако после отмены инфликсимаба на любом этапе лечения неминуемо развивается обострение АС. Известны, правда, пациенты, у которых обострение после прекращения лечения не возникает в течение одного года и более, но это единичные больные. Также в виде исключения наблюдается и ремиссия болезни. Состояние, близкое к ремиссии, наступает, а вот полное и стойкое прекращение болевых ощущений и скованности отмечается крайне редко. Но нужно принимать во внимание, что преобладающее большинство пациентов, о которых до сих пор сообщалось, получали инфликсимаб спустя многие годы после начала АС (в среднем через 8-10 лет), когда уже имелись структурные изменения в позвоночнике и суставах.

Максимум эффекта инфликсимаба при АС отмечается обычно уже после второй и лишь у отдельных больных после третьей инфузии. Поэтому у каждого больного после второй или третьей инфузии необходимо подводить предварительные итоги терапии и отменять препарат, если эффект не признается клинически значимым. Это ответственное решение. Формально можно довериться динамике величины BASDAI (эффект менее 50% считается недостаточным) или критериям ASAS (эффект $\geq 50\%$). Но следует придавать значение и другим показателям, например, динамике числа воспаленных суставов и болезненных энтезисов. Целесообразно оценивать окончательный результат не ранее чем через 4 недели после "решающей" инфузии. В этом случае можно оценить также продолжительность сохранения эффекта. Вряд ли стоит продолжать лечение у пациентов, если обострение возникает рано, в пределах 4 недель после инфузии. Средняя продолжительность сохранения эффекта у преобладающего большинства пациентов после первых трех инфузий инфликсимаба составляет 12-14 недель [10, 11].

По мере продолжения внутривенных инфузий инфликсимаба обычно удается поддерживать первоначально достигнутый результат практически у всех пациентов АС. Интересно проследить за результатами продолжающегося исследования инфликсимаба у больных АС, которое было начато в Германии в 2000 г. В таблице приведены данные о степени эффективности, частоте и причинах выбывания пациентов из этого исследования. Из таблицы видно, что приемлемый уровень эффективности (улучшение BASDAI на $\geq 50\%$) и более яркий эффект (частичная ремиссия) сохранялись на протяжении всех 4 лет терапии довольно стабильно, соответственно у 58-66% и 26-33% пациентов.

В этом исследовании был изучен и вопрос о длительности сохранения эффекта после отмены инфликсимаба, последовавшей после трех лет успеш-

Таблица

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ МНОГОЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АС В ГЕРМАНИИ

Этапы исследования	Число пациентов включенных в исследование или продолжающих в нем участие	Выбывание			Эффективность	
		Неблагоприятные явления	Отсутствие эффекта	Другие причины	Улучшение на $\geq 50\%$ (BASDAI)	Частичная ремиссия (по критериям ASAS)
1 год [12,13]	69*	11	3	3 (у 2 – нарушения протокола, у 1 – желание беременности)	33 (63%)	11 (21%)
2 год [14]	52	3 (инфузионные реакции –2, панкреатит –1)	1	5	30 (58%)	13 (25%)
3 год [15]	43	1	не было	не было	26 (61%)	15 (33%)
4 год**[8]	42	не было		1 (сохранялась ремиссия)	28 (66%)	11 (27%)

* 35 пациентов в течение 3 месяцев получали плацебо, а затем присоединились к остальным 34 пациентам, получавшим инфликсимаб

** Через 3 года терапия у всех пациентов прерывалась и возобновлялась только после развития обострения

ной терапии у всех 42 больных [15]. Обострение развилось, в конечном итоге, у всех, кроме одного больного. Средняя величина времени, прошедшего до начала обострения, составила 17,5 недель (диапазон 7-45 недель). Через 12 недель обострение наблюдалось у 23,8% пациентов, а через 24 недели – у 88,1%. То есть, через 6 мес. перерыва в лечении обострение не возникло лишь у единичных больных, а через 12 мес. – только у одного пациента. Отмечено, что у пациентов с более значительным улучшением (частичная ремиссия) к моменту прекращения терапии длительность сохранения эффекта была большей (в среднем 21,3 недели), чем у больных с меньшим исходным улучшением (15,4 недели). Последующее возобновление инфликсимаба позволило уже после первой инфузии вернуть наблюдавшийся ранее эффект у всех пациентов. Важно, что после возобновления терапии неблагоприятных явлений не отмечалось.

Пятилетние данные о применении инфликсимаба опубликованы бельгийскими авторами [9]. Из 107 больных различными серонегативными спондилоартритами (в том числе АС) через 5 лет продолжали терапию 88 человек (82%). У всех этих больных сохранялся высокий эффект, частичная ремиссия наблюдалась у половины пациентов. Средняя величина BASDAI поддерживалась на весьма невысоком уровне (5 ед.), а величина BASFI составляла всего 17,5 ед.

Частота развития значительного лечебного эффекта инфликсимаба у больных АС, вероятно, вы-

ше, чем у больных РА. Сравнение (с известными допущениями) результатов плацебо-контролируемых исследований инфликсимаба при РА (ATTRACT [16]) и АС [13], проводившихся в течение одного года, показывает, что частота существенного улучшения (улучшение на $\geq 50\%$ по критериям ACR при РА, улучшение на $\geq 50\%$ по критериям ASAS при АС) составляла у больных РА 24-47% (при использовании разных доз инфликсимаба), а у больных АС 63%.

В краткосрочном плане (на протяжении 5 лет) безопасность и переносимость инфликсимаба у больных АС изучены в достаточной мере и признаются "удовлетворительными". Нежелательные реакции, отмечавшиеся до сих пор при использовании инфликсимаба у больных АС, ничем принципиально не отличались от уже известных реакций у пациентов, получавших этот препарат по поводу других заболеваний (РА, болезнь Крона, псориаз и др.).

Главный риск, причем иногда угрожающий жизни, связан со способностью инфликсимаба угнетать противомикробный иммунитет, а также с гиперчувствительностью на введение чужеродного белка. Отчасти риск этих тяжелых осложнений может и должен быть снижен путем предварительного исключения сопутствующих инфекций и постоянного повышенного внимания к инфекциям в процессе лечения, а также с помощью правильной организации процедуры проведения инфузий инфликсимаба (способность оказать адекватную по-

мощь в случае развития тяжелых инфузионных реакций).

Применение инфликсимаба повышает риск любых инфекций. Особенно важен вопрос о предварительном исключении туберкулеза, так как считается, что большинство случаев этой инфекции у больных, получавших инфликсимаб, связано с реактивацией скрыто протекающего заболевания. Известно, что туберкулез чаще развивается в первые недели лечения инфликсимабом и что нередко отмечаются внелегочные локализации, трудные для диагностики. Введение туберкулиновой пробы в качестве обязательного метода обследования перед назначением инфликсимаба позволило уменьшить частоту развития туберкулеза, хотя эта проблема полностью не исчезла. Туберкулез может возникать (реактивироваться) и у пациентов с отрицательной туберкулиновой пробой. Следует принимать во внимание, что в нашей стране значение положительной туберкулиновой пробы в диагностике туберкулеза не столь существенно, как в большинстве стран Европы и США. Это объясняется тем, что в России проводится обязательная вакцинация новорожденных вакциной BCG, а в случае отрицательной туберкулиновой реакции осуществляется ревакцинация детей. От этих мер довольно давно отказались в странах, где эпидемиологическая ситуация с туберкулезом стала относительно благополучной. Принося доказанную профилактическую пользу, вакцинация не позволяет однозначно трактовать положительный результат пробы Манту и отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной. Между тем, положительные туберкулиновые реакции регистрируются у больных АС (по неизвестным причинам) явно чаще, чем при других ревматических заболеваниях. Этот факт известен давно, еще из исследований 30–40 гг. прошлого века [17]. Мы убедились в этом, осуществляя отбор пациентов с АС в исследование инфликсимаба, проводившееся в Институте ревматологии. В этом исследовании использовался протокол, который ранее применялся в странах Западной Европы, и в качестве обязательного критерия отбора больных требовалась постановка пробы Манту (и отрицательный ее результат). Следуя этому условию, нам пришлось отказаться от применения инфликсимаба только в связи с положительным туберкулиновым тестом у 12 из 44 обследованных пациентов с АС. Никаких данных за перенесенный туберкулез у этих пациентов при рентгенологическом обследовании и изучении анамнеза получено не было, также как не выявлялось каких-либо социальных факторов риска.

Этот феномен следует принимать во внимание при обсуждении вопроса о применении инфликсимаба больному АС на практике. Отметим, что действующая в настоящее время инструкция по применению инфликсимаба не содержит указаний

на обязательное проведение пробы Манту. Рекомендуются, чтобы решение о целесообразности проведения дополнительного обследования на туберкулез принимал у конкретного больного его врач. По нашему мнению, обязательными в плане обследования на туберкулез у больных АС должны являться целенаправленный расспрос и рентгенограмма легких. Пробу Манту следует проводить только в тех случаях, когда имеются какие-либостораживающие данные предварительного обследования. Причем в этих случаях лучше обращаться за помощью к фтизиатрам. Дело в том, что применение инфликсимаба в случае положительной пробы Манту (при отсутствии других указаний на туберкулезный процесс) допускается, но при условии предварительного, начатого не менее чем за 3 мес., профилактического применения туберкулостатиков, которое после назначения инфликсимаба должно продолжаться. В этих случаях наблюдать больных целесообразно совместно с фтизиатрами.

Тщательный анализ инфекций, развившихся в ходе лечения инфликсимабом 104 больных различными спондилоартропатиями (в том числе АС) в течение более одного года, был проведен в Бельгии [18]. Отмечено 8 эпизодов серьезных инфекций. У двух больных в течение первых 10 недель терапии развился диссеминированный туберкулез при отрицательной туберкулиновой пробе и отсутствии изменений в легких (диагноз подтвержден микробиологическим исследованием биоптатов медиастинальных лимфатических узлов). У 3 пациентов развились массивные заглочные абсцессы (после 1 года терапии). У 2 пациентов возник септический артрит после артроскопии или операции на суставе. У 1 больного АС развился сепсис с неустановленными входными воротами.

На втором месте по частоте, но нередко на первом месте по степени серьезности, находятся аллергические и иммунологические побочные реакции, как острые, так и отсроченные. К их числу относятся варьирующие по степени тяжести инфузионные реакции, которые в ряде случаев удается предотвращать с помощью премедикации глюкокортикоидами и антигистаминными средствами, а также путем замедления скорости инфузии инфликсимаба [19]. Известны редкие случаи развития тяжелой гепатотоксичности и гематологической токсичности (цитопении) на различных сроках лечения. Довольно часто отмечается изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке, которое, как правило, не сопровождается клиническими признаками повреждения печени. Еще более часто (у большинства пациентов, получавших лечение инфликсимабом в течение нескольких лет) в сыворотке проявляются различные антинуклеарные антитела, очень редко сопровождающиеся клиническими проявлениями (волчаночноподобный дерматит, артрит и др.). Список редких реак-

ций гиперчувствительности на инфликсимаб в последнее время пополнился системным васкулитом [20] и псориазоподобным дерматитом, напоминающим ладонно-подошвенный пустулез при синдроме SAPHO и кератодермию при реактивных артритах [21].

Вопрос о долгосрочной безопасности инфликсимаба относится к разряду самых серьезных и продолжает внимательно изучаться. В первую очередь, ведется слежение за лимфомами и гематологическими опухолями. Анализ этого вопроса затрудняется тем, что ряд заболеваний, при которых показан инфликсимаб (например, РА), характеризуется спонтанным учащением развития лимфом. Опубликованы некоторыестораживающие сообщения, указывающие на возможность увеличения частоты лимфом у больных РА, получающих ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) [22]. Но есть и сведения противоположного характера [23]. Недавно было сообщено о нескольких случаях развития так называемых гепатолиенальных Т-лимфом у пациентов с болезнью Крона (подростков и молодых взрослых), получавших инфликсимаб в сочетании с азатиоприном или 6-меркаптопурином. Эти лимфомы отличались крайне агрессивным течением и закончились смертью пациентов [24]. АС, в отличие от РА, не свойственно спонтанное учащение лимфом. Поэтому тщательный контроль за развитием этих опухолей именно у больных АС, получающих инфликсимаб и другие ингибиторы ФНО-альфа, может, видимо, облегчить анализ онкогенности этих препаратов. Нам известно только одно сообщение о развитии лимфомы у больного АС, получавшего ингибиторы ФНО-альфа [25].

Главной проблемой, которую еще предстоит решить, является вопрос о способности инфликсимаба замедлять прогрессирование рентгенологических изменений позвоночника при АС. На него по-

ка не удалось дать четкий ответ вследствие ряда методологических трудностей. В отличие от РА, рентгенологические изменения у больных АС возникают медленнее, их в целом меньше, они хуже поддаются визуализации и подсчету и не всегда безусловно связаны с воспалением. Плохо изучена спонтанная динамика этих изменений, существует мнение о значительной их вариабельности у отдельных больных. У тех исследователей, которые пытаются изучить данный вопрос, главные проблемы возникают не с набором достаточного количества больных АС, длительно получающих инфликсимаб, а с подбором контрольной группы сравнимых пациентов.

Актуальным и практически важным является также вопрос о роли воспалительных изменений в позвоночнике, которые выявляются у больных АС с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Известно, что эти изменения обнаруживаются значительно чаще и раньше рентгенологических и, что особенно существенно, они могут исчезать у пациентов, получающих инфликсимаб, уже через несколько недель успешной терапии. Поэтому кажется очень заманчивым использовать метод МРТ в качестве одного из параметров объективизации лечебного эффекта инфликсимаба при АС. Но пока не ясно, как соотносятся воспалительные изменения, выявляемые с помощью МРТ, и типичные рентгенологические изменения позвоночника. Не изучены эволюция и прогностическое значение воспалительных МРТ-изменений. Кроме того, не уточнена связь МРТ-изменений с клиническими проявлениями АС. При внешне сходном болевом синдроме у одних больных воспалительные МРТ-изменения могут быть значительными и распространенными, а у других полностью отсутствовать или выявляться очень локально. Эти вопросы активно изучаются, и можно ожидать их решения в самое ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 316-320.
2. Marzo-Ortega H., McGonagle D., Jarrett S. et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1568-1575.
3. Maksymowych W., Jhangri G., Lambert R. et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 959-265.
4. Jois R., Leeder J., Gibb A. et al. Low-dose infliximab for ankylosing spondylitis in clinical practice? More cost effective. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl. 3), 1049 (abstract).
5. Braun J., Pham T., Sieper J. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 817-824.
6. Anderson J., Baron G., van der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 1876-1886.
7. Brandt J., Listing J., Sieper J. et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNFalpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1438-1444.
8. Baraliakos J., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response in patients with ankylosing

- spondylitis after 4 years of therapy with anti-TNF-monoclonal antibody infliximab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl. 3), 1055 (abstract).
9. Van den Bosch F., Devinck M., Kruithof E. et al. 5-year safety and efficacy follow-up in 107 spondyloarthropathy patients with continued long-term infliximab treatment. *Ann Rheum Dis.*, 2005, 64 (suppl. 3), 1079 (abstract).
 10. Brandt J., Haibel H., Cornely D. et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1346-1352.
 11. Breban M., Vignon E., Claudepierre P. et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology*, 2002, 41, 1280-1285.
 12. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002, 359, 1187-1193.
 13. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 2224-2233.
 14. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 229-234.
 15. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthr. Res. Therapy*, 2005, 7, R439-R444.
 16. Lipsky P., van der Heijde D., St. Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *NEJM*, 2000, 343, 1594-1602.
 17. цитируется по Buckley C. Spondylitis: In Textbook of the Rheumatic Disease ed. Copeman WSC. 2-nd edition. E. & S. Livingstone LTD, Edinburg and London. 1955, 325-347.
 18. Baeten D., Kruithof E., Van der Bosch F. et al. Systematic safety follow-up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in pathogenesis of the disease? *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 829-834.
 19. Lequerre T., Vittecoq O., Klemmer N. et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J. Rheumatology*, 2006, 33, 1307-1314.
 20. De Bandt M., Saint-Marcoux B. Anti TNF-alpha-induced vasculitis: a French survey of 34 patients. 2005 ACR Annual Scientific Meeting (abstract).
 21. Sfikakis P., Iliopoulos A., Elezoglou A. et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 2513-2518.
 22. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C. et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 699-703.
 23. Askling J., Foreb C., Baecklund E. et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1414-1420.
 24. REMICADE (infliximabe) current (May 2006) prescribing information.
 25. Mariette X., Tubach F., Ravaud P. et al. Lymphoma complicating TNF-alpha antagonist therapy in a prospective multicenter study in France: an interim analysis of 9 cases. 2005 ACR Annual Scientific Meeting (abstract).

Поступила 15.01.06