

Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы

Гайдукова И.З., Ребров А.П., Шувалова А.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Обсуждаются возможные подходы к определению ремиссии при анкилозирующем спондилите (АС) и других аксиальных спондилоартритах (аксСпА).

В настоящее время единого определения понятия «ремиссия» при аксСпА и АС не существует, что обусловлено как разнообразием проявлений аксСпА и наличием большого числа инструментов оценки активности заболевания, так и неодновременным изменением выраженности клинических, лабораторных симптомов, признаков острого воспаления по данным визуализирующих методов и признаков прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата у одного и того же пациента. У больного может не совпадать по времени клиническая, лабораторная, магнитно-резонансная и рентгенологическая ремиссия, что в свою очередь влияет на выбор оптимальной терапии.

На клиническом примере продемонстрированы сложности коррекции лечения у пациента, достигшего клинико-лабораторной ремиссии при сохраняющихся воспалительных явлениях в опорно-двигательном аппарате по данным визуализирующих методов. Так как рекомендации по наблюдению и лечению больных с нерентгенологическим аксСпА и АС сегодня не различаются, в статье рассматривается единая для всех подтипов аксСпА проблема ремиссии.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; ремиссия; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48–51.

Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem

Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Shuvalova A.A.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012*

The paper discusses possible approaches to determining remission in ankylosing spondylitis (AS) and other axial spondyloarthritis (axSpA). At present, there is no single definition of the concept of remission in axSpA and AS, which is due to both the diversity of manifestations of axSpA and a large number of tools to measure disease activity and the nonsimultaneous change in the degree of clinical and laboratory symptoms, signs of acute inflammation, as evidenced by imaging techniques, and signs of progressive structural changes in the locomotor apparatus in the same patient. Clinical, laboratory, magnetic resonance imaging, and radiographic remissions in a patient cannot be in time, which in turn affects the choice of optimal therapy.

The case report demonstrates problems with treatment correction in a patient who has achieved clinical and laboratory remission in the presence of persistent inflammatory signs in the locomotor apparatus, as shown by imaging techniques. Since the guidelines for the follow-up and treatment of patients with nonradiographic axSpA and AS are similar today, the paper considers remission as a general problem for all subtypes of axSpA.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; remission, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Inna Zurabievna Gaydukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48–51.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-48-51>

Спондилоартриты – группа воспалительных заболеваний суставов, имеющих общие клинические, генетические и рентгенологические особенности [1, 2]. Спондилоартриты могут протекать с преимущественно периферическим или аксиальным поражением [3, 4]. Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) подразделяют на нерентгенологические (нр-аксСпА) и рентгенологические (анкилозирующий спондилит –

АС) [3, 4]. В последней декаде XX в. и начале XXI в. произошло изменение не только концепции спондилоартритов, но и пересмотр подходов к лечению этих заболеваний [2, 5–7]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при любом аксСпА рассматриваются как болезнь-модифицирующие средства, способные тормозить прогрессирование структурных изменений, в связи с чем их назна-



Рис. 1. Двусторонний сакроилиит II стадии



Рис. 2. МРТ в режиме STIR больного Д., 38 лет. Активный сакроилиит до лечения (обведен белым овалом)

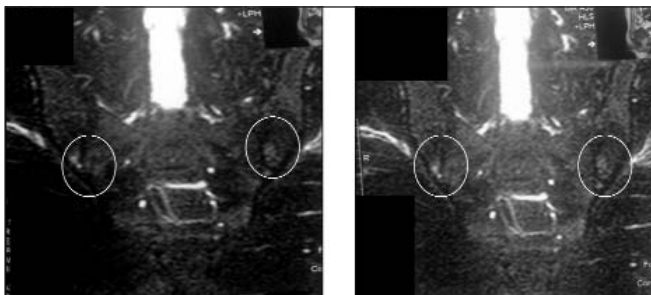


Рис. 3. МРТ КПС в режиме STIR. Очаги субхондрально расположенного отека костного мозга, активный сакроилиит (выделен белыми овалами) на фоне лечения

чают длительно, в постоянном режиме. Сегодня в арсенале врачей имеется новый класс препаратов для лечения акс-СпА – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) [6–9]. Разработаны подходы к замене внутри одного класса или между группами препаратов [10]. На основании решения об эффективности/неэффективности лечения проводится его коррекция. Поэтому правильная оценка эффективности проводимой терапии при аксСпА, включая АС, становится особенно актуальной. В настоящее время единого определения понятия «ремиссия» при аксСпА и АС не существует, что обусловлено как разнообразием проявлений аксСпА и наличием большого числа инструментов оценки активности заболевания, так и несинхронным по времени

изменением выраженности клинических, лабораторных симптомов, признаков острого воспаления по данным визуализирующих методов и признаков прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата у одного и того же пациента [2, 6]. Соответственно, у больного может не совпадать по времени клиническая, лабораторная, магнитно-резонансная и рентгенологическая ремиссия, что в свою очередь влияет на выбор оптимальной терапии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует подобную ситуацию. Так как рекомендации по наблюдению и лечению больных с нр-аксСпА и АС сегодня не различаются, в настоящей статье мы рассматриваем единую для всех подтипов аксСпА проблему ремиссии [8].

Больной Д., 38 лет, страдает АС. Диагноз установлен на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). У пациента отмечались боль во всех отделах позвоночника, продолжительностью более 3 мес, с улучшением при движении, но не в покое, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера – 2 см, латеральная подвижность в поясничном отделе – 3 см) и ограничение экскурсии грудной клетки до 2 см, при рентгенографии выявлен двусторонний сакроилиит II стадии по Kellgren в модификации Venetta (рис. 1) [11]. Впервые боль воспалительного характера появилась в возрасте 23 лет. При лечении НПВП отмечался положительный эффект. Пациенту многократно выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгенографию, при этом длительное время он наблюдался с диагнозом «остеохондроз».

В возрасте 33 лет появились скованность и ограничение подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника. В клиническом анализе крови впервые обнаружено необъяснимое ускорение СОЭ до 33 мм/ч максимально, диагноз АС не был установлен.

К 37 годам развился артрит правого голеностопного сустава, наблюдалось повышение СРБ до 56 мг/л и пациент впервые был направлен к ревматологу. При рентгенографии установлен двусторонний сакроилиит II стадии, при МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) в режиме STIR выявлены признаки остеита справа, отвечающие критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для активного сакроилиита (см. рис. 1, 2), в режиме T1 – хронические изменения КПС (неравномерная ширина суставной щели, субхондральный склероз, поствоспалительные изменения), в позвоночнике в режиме T1 – хронические поствоспалительные и дегенеративно-дистрофические изменения, в режиме STIR признаки остеита не определялись. Установлено носительство HLA-B27-антигена. Ревматологом был поставлен диагноз АС. Назначено лечение коксибами в максимальных дозах, рекомендованных при АС (эторикоксиб внутрь по 90 мг/сут). В течение 2 мес после начала приема НПВП купировался артрит, уровень СРБ уменьшился до 16,6 мг/л, индекс BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – с 8,8 до 3,6 баллов [12]. Нежелательных реакций (НР) лечения не отмечено. В течение последующего года сформировалась клиническая ремиссия – индекс активности BASDAI уменьшился до 0, артрит не рецидивировал. Спустя 6 мес после начала приема НПВП впервые достигнута лабораторная ремиссия – стойко нормализовался уровень СРБ. Во время терапии восстановились функциональные способности пациента – индекс BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [1] уменьшился с 3,4 до 0 баллов, нормализовалась подвижность осевого скелета – индекс BASMI (the Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index) [1] со-

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

ставил 0 баллов при исходном значении 2,5 балла. В течение второго года лечения сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия – индекс BASDAI 0–1 балл, артрит периферических суставов не рецидивировал, СРБ составлял 2,1–6,1 мг/л. На вопрос PASS (Patient acceptable symptom state), будете ли вы довольны, если ваше сегодняшнее состояние сохранится до конца жизни с учетом влияния болезни (АС) на здоровье, работу, хобби и повседневную деятельность, пациент дал утвердительный ответ [5]. Врач также дал утвердительный ответ на вопрос PASS. Для определения возможности отмены НПВП была выполнена МРТ позвоночника (режимы STIR, T1) – острых воспалительных изменений не обнаружено, по данным рентгенографии позвоночника роста синдесмофитов не выявлено. При МРТ КПС определялся остеит КПС прежней локализации, дополнительно появились очаги субхондрально расположенного воспаления большей площади слева (рис. 3). Прогрессирования структурных изменений КПС не установлено.

Обсуждение. В настоящее время активно обсуждаются несколько вариантов определения ремиссии при аксСпА. Самые простые из них – оценка активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) либо числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) [2] или оценка удовлетворенности пациента и врача состоянием пациента (индексы PASS, PhASS) [5]. Показатель <2 баллов по ВАШ или ЧРШ расценивается как низкая активность болезни [2]. Уменьшение индекса BASDAI <4 баллов указывает на отсутствие высокой активности, индекс ≥4 свидетельствует о высокой активности АС и необходимости усиления терапии. При оценке активности учитывают значения острофазовых показателей, которые должны быть нормальными. Для констатации факта частичной ремиссии применяют композитный индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [13, 14]. Уменьшение активности АС клинически происходит несколько быстрее, чем лабораторный ответ. Уменьшение клиничко-лабораторной активности достаточно часто взаимосвязано с уменьшением воспаления по данным МРТ [15, 16]. При этом МРТ-ответ может развиваться и очень быстро, как показано в клиническом исследовании D. Poddubnyu и соавт. [6], и медленно, о чем свидетельствуют данные исследования ESTHER [16]. В нашем исследовании КОРАЛЛ продемонстрировано медленное обратное развитие ответа острых изменений, выявляемых при МРТ – к 12-й неделе постоянной терапии НПВП в большинстве случаев удается достичь лишь уменьшения отека костного мозга, но положительные изменения имеют тенденцию к нарастанию к 24-й неделе лечения [17]. Причем как клинический, так и лабораторный ответ формируется значительно раньше [17]. Таким образом, наше клиническое наблюдение согласуется с данными исследований, показывающих отсутствие одновременных изменений клинических, лабораторных и МРТ-симптомов воспаления. Одновременно в исследовании METALL мы отметили, что после однократной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг при АС улучшение клинических и лабораторных показателей активности происходит одновременно, а потеря эффекта терапии начинается с увеличения уровня СРБ и СОЭ при сохраняющемся клиническом ответе [18].

В представленном наблюдении интересными являются несколько аспектов. Во-первых, показано, что сначала при аксСпА развивается клинический ответ, а затем следует лабораторное улучшение. Причем клиничко-лабораторное улучше-

ние не всегда сочетается с МРТ-улучшением. У нашего пациента длительная лекарственная клиничко-лабораторная ремиссия наблюдалась на фоне ухудшения течения МРТ-остеита.

Вторым аспектом, нуждающимся в обсуждении в данном наблюдении, является вопрос о необходимости и возможных вариантах коррекции лечения. Первым вариантом могло быть продолжение терапии в прежнем объеме. Положительной стороной такого решения является возможность обеспечить большую безопасность лечения (пациент хорошо переносил препарат в течение длительного времени) при клиничко-лабораторной эффективности. Негативной стороной можно считать сохранение персистирующего воспаления в КПС, что в перспективе чревато спонтанным обострением, амилоидозом, структурным повреждением. Другой возможностью является кратковременное увеличение дозы эторикоксиба до 120 мг/сут, но это назначение будет off-label (доза эторикоксиба 120 мг/сут может быть назначена только при остром приступе подагрического артрита), увеличение дозы может привести к развитию НР, что делает невозможным применение данного метода в реальной практике без дополнительных исследований. Третий вариант – выбор другого НПВП, например, препарата с утвержденной в аннотации возможностью изменения дозы для больных АС, высокой сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной безопасностью. В качестве такого препарата мы выбрали целекоксиб, который больной принимал в течение 7 дней в дозе 800 мг/сут (с рекомендацией последующего снижения дозы до 400 мг/сут) с последующим контролем безопасности и эффективности терапии на основании клинических, лабораторных данных, а также с помощью МРТ и рентгенографии. Усиление терапии посредством иФНОα на фоне клиничко-лабораторной ремиссии представляется неразумным.

Кроме того, в связи с настоящим наблюдением возникают и такие актуальные вопросы: как часто следует проводить МРТ у пациента с аксСпА при лечении НПВП и когда следует оценивать эффективность лечения после его коррекции? Мы планируем выполнить контрольное МРТ-исследование через 24 нед после коррекции лечения НПВП, основываясь на собственном опыте МРТ-контроля в исследовании КОРАЛЛ [17]. При АС проведение МРТ-контроля не рекомендовано, но настоящий случай показывает, что этот метод может быть необходим для отслеживания динамики остеита КПС.

Следует отметить, что, согласно имеющимся сведениям, после уменьшения активности воспаления в позвоночнике и КПС увеличивается риск прогрессирования структурных изменений в них вплоть до анкилозирования [9, 16, 19]. Пока неизвестно, каким образом можно влиять на избыточный остеосинтез при АС, в связи с чем прогрессирование структурных изменений не является показанием к замене терапии [19].

Таким образом, АС и аксСпА могут ассоциироваться с несинхронным изменением клинической, лабораторной, МРТ и рентгенологической картины на фоне лечения. Эффективность лечения при АС и аксСпА должна оцениваться клинически, лабораторно, а также с применением визуализирующих методов. Необходимо накопление результатов большого числа исследований для определения оптимальной тактики ведения пациентов при несоответствии клинических, лабораторных, МРТ и рентгенологических результатов лечения с указанием сроков мониторинга отдельных видов активности спондилоартрита.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90.
2. Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Особенности клинических исследований при спондилоартритах (обзор литературы). Док-тор.Ру. 2014;92(4):51-5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP. Features of clinical studies in the spondyloarthropathies (literature review). *Doktor.Ru*. 2014;92(4):51-5. (In Russ.)].
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000-8.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
5. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, et al. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug;42(1):32-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.003. Epub 2012 Mar 16.
6. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
7. Rios Rodriguez V, Poddubnyy D. Old and new treatment targets in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000054. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000054. eCollection 2015.
8. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9.
9. Sieper J, Poddubnyy D. Inflammation, new bone formation and treatment options in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1439-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205464. Epub 2014 May 8.
10. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
13. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
14. Machado PM, Landewe RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1502-6. doi: 10.3899/jrheum.110279.
15. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1815-21. doi: 10.1136/ard.2010.149260. Epub 2011 Aug 3.
16. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Inflammatory and fatty lesions in the spine and sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis-3-Year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Sep 4. pii: S0049-0172(15)00227-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.08.005. [Epub ahead of print].
17. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикокиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. Терапевтический архив. 2014;86(12):42-7. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthropathies, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):42-7. (In Russ.)].
18. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Поддубный ДА. Эффективность и безопасность вводимого внутривенно метилпреднизолона для лечения пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 12-недельного открытого пилотного исследования (МЕТАЛЛИ). Терапевтический архив. 2015;87(5):47-52. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Poddubnyi DA. The efficacy and safety of intravenous methylprednisolone for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 12-week open pilot study (MET-ALL). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):47-52. (In Russ.)].
19. van den Berg R. Spondyloarthritis – Recognition, Imaging, Treatment. Leiden: Giderprint Eschede; 2014. 240 p

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.