

Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов

Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В., Дубинина Т.В., Черкасова М.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target, T2T) при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) позволила оптимизировать терапию у большинства больных, однако у части из них цели лечения не достигаются.

Цель исследования — проанализировать клинические особенности пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), у которых имелась неэффективность двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Материал и методы. С февраля 2020 по март 2022 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» поступило 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Из этой группы было отобрано 30 (6,6%) пациентов с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум двух ГИБП. Контрольную группу составили 139 (30,5%) больных АС, которые либо не имели опыта применения ГИБП, либо ранее получали только один из них. Все пациенты были обследованы общепринятыми методами и прошли двукратный экспертный контроль.

Результаты и обсуждение. В основной и контрольной группах преобладали мужчины (67 и 60% соответственно). У пациентов основной группы отмечалась более высокая лабораторная активность заболевания, особенно СОЭ ($p=0,002$), чаще выявлялся периферический артрит. В обеих группах обнаружена высокая частота коксита (69,2 и 69,7% соответственно), при этом в основной группе было значимо больше пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование суставов, а частота выявленных синдесмофитов оказалась в 2 раза ниже по сравнению с контролем. Установлены также различия в особенностях дебюта АС: в основной группе заболевание часто начиналось с реактивного артрита (РеА), тогда как в контрольной — с воспалительной боли в спине.

Заключение. Стратегия T2T при аксСпА не всегда приводит к достижению намеченных целей, и, по нашим данным, среди стационарных больных АС количество лиц с неэффективностью двух и более ГИБП в анамнезе достигает 6%. У этих пациентов по сравнению с контролем можно выделить следующие особенности течения заболевания: частое начало с РеА, значительная частота периферического артрита и эндопротезирования суставов, более высокая СОЭ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; лечение до достижения цели; генно-инженерные биологические препараты; труднолечимый больной.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3):30–36.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36

Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs **Erdes Sh.F., Sakharova K.V., Dubinina T.V., Cherkasova M.V.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The “Treat-to-target” (T2T) strategy for axial spondyloarthritis (axSpA) has made it possible to optimize therapy in most patients, but in some of them the treatment goals are not achieved.

Objective: to analyze the clinical features of patients with ankylosing spondylitis (AS) with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs).

Material and methods. From February 2020 to March 2022 458 patients with AS, who met the modified New York criteria of 1984, were admitted to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. From this group, 30 (6.6%) patients with high clinical disease activity and inefficacy of at least two bDMARDs were selected. The control group consisted of 139 (30.5%) patients with AS, who either had no history of bDMARDs use, or had previously received only one of them. All patients were examined in accordance with generally accepted methods and underwent a double expert control.

Results and discussion. Men predominated in the main and control groups (67 and 60%, respectively). In patients of the main group, there was a higher laboratory activity of the disease, especially ESR ($p=0.002$), more often peripheral arthritis was detected. In both groups, there was a high incidence of coxitis (69.2 and 69.7%, respectively), while in the main group there were significantly more patients who underwent

total joint arthroplasty, and the frequency of detected syndesmophytes was 2 times lower compared to the control. Differences in the features of AS onset were also established: in the main group, the disease often began with reactive arthritis (ReA), while in the control group, with inflammatory back pain.

Conclusion. The T2T strategy in axSpA does not always lead to the achievement of the intended goals, and, according to our data, among inpatients with AS, the number of people with a history of inefficacy of two or more bDMARDs reaches 6%. In these patients, compared with the control, the following features of the disease can be distinguished: frequent onset with ReA, a significant incidence of peripheral arthritis and joint arthroplasty, and a higher ESR.

Keywords: ankylosing spondylitis; Treat-to-target treatment; biological disease modifying antirheumatic drugs; difficult-to-treat patient.

Contact: Ksenia Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30–36. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36

За последние два десятилетия оптимизация диагностики и стратегии ведения пациентов, появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов способствовали значительному улучшению терапии анкилозирующего спондилита (АС). В течение многих лет лечение этого заболевания сводилось к длительному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на фоне которого 40% улучшение по критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) достигалось лишь в 35% случаев, а частичная ремиссия — в 16% [1]. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) стало прорывом в терапии пациентов с активным АС благодаря быстрому облегчению большинства симптомов заболевания, нормализации острофазовых показателей и уменьшению выраженности других признаков воспаления суставов и позвоночника. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что через 24 нед после начала лечения ГИБП у 30% больных АС определялось неактивное заболевание по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Однако долгосрочные наблюдения продемонстрировали, что через 1 год после начала использования первого ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) это лечение продолжают около 80% больных, через 2 года — 60–70%, а через 5 лет — только каждый 2-й пациент [2]. Кроме того, в последнее время, несмотря на успешное применение стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T), стало очевидным, что не у всех больных активные терапевтические мероприятия приводят к желаемым результатам. Сегодня во многих областях медицины используется термин «труднолечимое заболевание», или «труднолечимый пациент» («difficult to treat», D2T), который позволяет выделить особую группу больных, не достигающих цели терапии на фоне оптимальной тактики ведения [3, 4]. В ревматологии это направление стало активно разрабатываться под эгидой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) при ревматоидном артрите (РА), наиболее частом иммуновоспалительном ревматическом заболевании. Итогом работы стали опубликованные в 2020 г. первые критерии [5] D2T РА.

Критерии D2T РА

1. Лечение в соответствии с рекомендациями EULAR и неэффективность двух и более ГИБП / таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) с различными механизмами действия после неудачной терапии обычными синтетическими БПВП (если нет противопоказаний);

2. Наличие как минимум одного признака, свидетельствующего об активном/прогрессирующем заболевании: по

крайней мере умеренная активность заболевания в соответствии с одним из валидированных суммарных индексов, включающих суставной счет (например, DAS28-СОЭ >3,2 или Clinical Disease Activity Index, CDAI >10); параметры (в том числе острофазовые показатели и данные инструментальных методов визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность заболевания (связанную или не связанную с суставами); отсутствие возможности снизить дозу глюкокортикоидов (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон); быстрое рентгенологическое прогрессирование (изменение счета по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде не менее чем на 5 единиц в год) с признаками активности заболевания или без них; хорошо контролируемое заболевание в соответствии с приведенными выше параметрами, но сохранение симптомов РА, ухудшающих качество жизни.

3. Врач и/или больной должны считать, что устранение признаков и/или симптомов заболевания является проблематичным.

РА может расцениваться как D2T при наличии всех трех критериев.

Идентификация труднолечимых пациентов должна способствовать разработке комплексного подхода, направленного на преодоление рефрактерности к лечению и улучшение качества жизни, а также более детальным исследованиям с целью определения факторов, влияющих на формирование D2T РА.

Сходные проблемы имеются и при аксиальном спондилоартрите (аксСпА). С одной стороны, определены стратегия и принципы лечения, а с другой — довольно большая группа пациентов не достигает целевых показателей в виде низкой активности заболевания или ремиссии. Однако в настоящее время, в отличие от РА, дефиниция труднолечимого АС не предложена.

Цель исследования — проанализировать клинические особенности пациентов с АС, у которых имелась неэффективность двух и более ГИБП.

Материал и методы. С февраля 2020 по март 2022 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) поступило 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Из этой группы отобрано 30 (6,6%) пациентов с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум двух ГИБП, при этом сам пациент и врач, наблюдавший его по месту жительства, считали, что проводимая терапия должна быть пересмотрена.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика труднолечимых больных АС и группы контроля
Table 1. Clinical characteristics of difficult-to-treat AS patients and control group

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=139)	p
Мужчины/женщины, n	20/10	84/55	0,2
Возраст на момент начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [17; 26]	23 [17; 27]	0,8
Возраст на момент включения в исследование, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [31; 51]	35 [28; 43]	0,1
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [12; 22]	12,0 [7; 19,5]	0,1
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,7 [5,7; 43,3]	7,3 [2; 24,8]	0,4
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [19; 101]	16,0 [7; 34]	0,002
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,1; 6,6]	5,6 [4,7; 6,6]	0,9
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [2,5; 4,48]	2,9 [2,2; 3,55]	0,06
Активный сакроилиит/спондилит по данным МРТ, %	30,0	44,6	0,2
Синдесмофиты, %	13,3	25,8	0,004
Дебют заболевания, %: в детском возрасте с РеА с ВБС	24,0 36,0 40,0	21,5 12,2 66,3	0,006
Внескелетные проявления, %: нет ВЗК увеит псориаз поражение сердца	66,6 7,3 23,7 2,7 —	68,7 3,4 20,1 7,1 0,7	0,036
Периферический артрит, %	88,4	62,5	0,007
Энтезит, %	65,3	78,4	0,24
Коксит, %	69,2	69,7	0,90
Эндопротезирование, %	26,6	2,1	0,000

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

Контролем служили больные АС, госпитализированные в те же сроки, которые либо не имели опыта применения ГИБП, либо ранее получали только один из них. Поскольку длительность АС могла существенно влиять на результаты исследования, пациенты контрольной группы не должны были существенно отличаться от больных основной группы по возрасту дебюта и возрасту включения в исследование. Таким образом, в контрольную группу вошли 139 (30,5%) больных.

Всем пациентам проведено обследование, общепринятое при мониторинге АС. Активность заболевания и функциональный статус оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [6]. Все пациенты подвергнуты двукратному экспертному контролю. Первый этап проводился в клиническом отделении, где, помимо лечащего врача и заведующего отделением, больных консультировали три доктора медицинских наук — эксперты по СпА. Второй этап осуществлялся врачебной комиссией НИИР им. В.А. Насоновой, которая принимала окончательное решение по выбору/смене терапии.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., США, 2011). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика больных АС, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В основной и контрольной группах преобладали мужчины (67 и 60% соответственно). Длительность заболевания и возраст начала АС между группами существенно не различались вследствие того, что они входили в число критериев отбора. В основной группе пациенты имели более высокую лабора-

Таблица 2. Корреляционная связь между клиническими показателями в основной и контрольной группах
Table 2. Correlation between clinical indicators in the main and control groups

Параметр	Возраст включения	Дебют АС	Периферический артрит	Энтезит	Коксит	BASDAI	ASDAS	Активный сacroiliит/ спондилит по данным МРТ	Синдесмофиты	Эндопротези- рование	Длительность АС	СОЭ	СРБ
Возраст включения:													
ОГ	0,58	-0,09		0,07	-0,14	-0,01	0,13	-0,25	0,14	0,20	0,69	0,13	0,06
К	0,56	-0,04		0,19	0,07	0,21	0,11	-0,23	0,39	0,09	0,69	0,04	0,01
Дебют АС:													
ОГ	0,58	-0,06		-0,00	-0,08	0,08	0,26	0,18	0,29	0,02	-0,04	0,06	0,05
К	0,56	0,07		0,09	-0,02	0,26	0,01	-0,10	0,06	0,02	-0,18	0,30	0,31
Периферический артрит:													
ОГ	-0,09	-0,06		-0,10	-0,30	-0,06	0,19	0,10	0,33	0,28	-0,12	0,59	0,52
К	-0,04	0,07		-0,14	0,04	0,22	0,28	-0,04	0,00	0,03	-0,17	0,30	0,31
Энтезит:													
ОГ	0,07	-0,00	-0,10	-0,12	-0,12	-0,42	-0,40	-0,19	0,18	0,24	0,18	-0,04	-0,05
К	0,19	0,09	-0,14	-0,01	-0,12	0,1	0,04	0,14	0,1	-0,15	0,07	0,03	-0,01
Коксит:													
ОГ	-0,14	-0,08	-0,30	-0,12	0,16	0,16	0,16	0,12	-0,19	-0,08	-0,01	-0,26	-0,00
К	0,07	-0,01	0,04	-0,01	0,20	0,18	0,18	-0,07	0,06	0,00	0,01	0,21	0,19
BASDAI:													
ОГ	-0,01	0,08	-0,06	-0,42	0,16	0,67	0,67	-0,04	-0,15	-0,25	-0,21	0,30	0,20
К	0,21	0,26	0,22	0,1	0,20	0,52	0,52	0,05	-0,00	-0,03	0,01	0,32	0,23
ASDAS:													
ОГ	0,13	0,26	0,19	-0,40	0,16	0,67		-0,03	0,04	0,00	-0,15	0,57	0,58
К	0,11	0,11	0,28	0,04	0,18	0,52		0,19	0,15	-0,08	0,06	0,63	0,38
Активный сacroiliит/ спондилит:													
ОГ	-0,25	0,18	0,10	0,19	0,12	-0,04	-0,03		0,00	-0,08	-0,37	-0,30	-0,18
К	-0,23	-0,10	-0,04	0,14	-0,07	0,05	0,19		0,06	-0,13	-0,21	0,15	0,16
Синдес- мофиты:													
ОГ	0,14	0,29	0,33	0,18	-0,19	-0,15	0,04	0,00		0,42	0,11	0,16	0,25
К	0,39	0,06	0,00	0,15	0,06	-0,00	0,15	0,06		0,02	0,42	0,31	0,18
Эндопротези- рование:													
ОГ	0,20	0,02	0,28	0,24	-0,08	-0,25	0,00	-0,08	0,42		0,34	0,22	0,20
К	0,09	0,02	0,03	-0,15	-0,00	-0,03	-0,08	-0,13	0,02		0,14	-0,00	-0,09

Параметр	Возраст включения	Дебют АС	Периферический артрит	Энтезит	Коксит	BASDAI	ASDAS	Активный сакроилит/ спондилит по данным МРТ	Синдесмофиты	Эндопротези- рование	Длительность АС	СОЭ	СРБ
Длительность АС:													
ОГ	0,69	-0,04	-0,12	0,18	-0,01	-0,21	-0,15	-0,37	0,11	0,34		0,02	-0,02
К	0,61	-0,18	-0,17	0,07	0,11	1,01	0,06	-0,21	0,42	0,14		-0,08	0,03
СОЭ:													
ОГ	0,13	0,06	0,59	-0,04	-0,26	0,30	0,57	-0,30	0,16	0,22	0,02	0,74	0,85
К 0,04	0,10	0,30	0,03	0,21	0,32	0,64	0,15	0,15	-0,00	-0,08			

Примечание. ОГ – основная группа; К – контрольная группа. Жирным шрифтом выделены значимые различия между группами ($p < 0,05$).

торную активность заболевания, особенно СОЭ ($p=0,002$), у них чаще выявлялся периферический артрит. В то же время не отмечено существенных различий в индексах активности ASDAS-СРБ и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): в обеих группах их значения соответствовали высокой активности АС. Обращала на себя внимание высокая частота обнаружения клинически манифестного коксита в основной и контрольной группах (69,2 и 69,7% соответственно). При этом в группе с неэффективностью двух и более ГИБП количество пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, было статистически значимо больше, а частота выявленных синдесмофитов в – 2 раза ниже, чем в контроле. Помимо этого, отмечались различия в особенностях дебюта АС: в основной группе заболевание часто начиналось с реактивного артрита (ReA), тогда как в контрольной – с воспалительной боли в спине (ВБС).

С целью выявления силы связи между признаками заболевания был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Показано, что СОЭ и уровень СРБ умеренно коррелировали с длительностью заболевания и возрастом его начала только в группе контроля, в то время как в основной группе такой связи не обнаружено. В контрольной группе схожая положительная связь наблюдалась между острофазовыми показателями активности воспаления (СОЭ и СРБ) и кокситом, активным по данным МРТ спондилитом/сакроилитом, тогда как в основной группе такая связь отсутствовала или была отрицательной. Следует отметить ассоциацию индексов BASDAI и ASDAS-СРБ с наличием артрита в контроле в отличие от основной группы, в которой корреляции между данными признаками не выявлено. Вместе с тем наблюдалась явная негативная связь между энтезитом и индексами активности (BASDAI и ASDAS-СРБ) в основной группе при отсутствии таковой в группе контроля.

Обсуждение. Интерес к проблеме труднолечимого больного, обозначенной не сколько лет назад при РА, неуклонно растет, что связано с актуальностью ее решения в реальной практике.

При АС, как и при РА, Т2Т является основной стратегией терапии, которая подразумевает активный мониторинг состояния пациента, направленный на своевременную коррекцию лечения при изменении активности заболевания [7].

В целом данная стратегия носит оптимистичный характер, поскольку подразумевается, что своевременная смена лечебных мероприятий в итоге приведет к успеху, т. е. к минимальной активности болезни или ремиссии. При этом «за кадром» остаются вопросы: как часто и сколько раз можно менять терапию, какова практическая выполнимость такого подхода и, наконец, какой должна быть дальнейшая тактика ведения больного, если после нескольких коррекций лечения цель не будет достигнута?

Концепцию труднолечимого больного в данном ключе, наверное, следует рассматривать как продолжение и дополнение стратегии Т2Т. Если их попытаться согласовать между собой, то при неэффективности лечения всего две коррекции терапии в рамках Т2Т позволят отнести пациента к группе труднолечимых больных, для которых, возможно, следует искать уже другую стратегию. С учетом частой отмены первого ГИБП по административным причинам в условиях отечественной клинической практики вопрос о смене двух ГИБП или тсБПВП для характеристики пациента как труднолечимого может являться предметом дальнейших дискуссий [8].

Лечение аксСпА сопряжено со значительными сложностями в связи с многообразием его клинических проявлений, которые включают аксиальные, внеаксиальные и внескелетные признаки. Более того, терапия, эффективная при осевом поражении, может оказаться безуспешной при других проявлениях аксСпА. В условиях реальной практики трудности назначения оптимальной схемы лечения конкретному больному могут быть обусловлены тем, что в рекомендациях по ведению АС выбор терапии определяется на основе консенсуса между врачом и пациентом, без конкретизации подходов к подбору ГИБП или тсБПВП, а также к мониторингу его эффективности [9]. Так, согласно обновленным рекомендациям ASAS-EULAR по ведению пациентов с аксСпА, в качестве препаратов первой линии могут быть назначены как иФНОα, так и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17 (иИЛ17) и Янус-киназа, при этом в случае наличия внескелетных проявлений (увеит, ВЗК) предпочтение должно отдаваться моноклональным антителам к ФНОα, а при псориазе – иИЛ17 [10]. Наблюдательные исследования показали, что пациенты с АС, не достигшие ответа на первый иФНОα, могут получить пользу от второго препарата, но при этом его пере-

носимость и выживаемость лечения будут хуже. В то же время модификация терапии иФНОα у пациентов, достигших низкой активности заболевания, за счет увеличения интервалов между введениями препарата может быть целесообразной, тогда как прекращение лечения по любым причинам в большинстве случаев приводит к обострению аксСпА [2]. Таким образом, некорректный выбор первого ГИБП или тсБПВП, а также необоснованные изменения тактики терапии могут существенно влиять на формирование когорты труднолечимых пациентов.

Как показали результаты нашего исследования, около 6% стационарных больных АС могут быть отнесены к категории труднолечимых по причине неэффективности двух и более ГИБП. Однако данный показатель не следует рассматривать как частоту D2T среди всей популяции больных АС, так как это особая группа пациентов, специально направленных в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания и сложностями в выборе терапевтической тактики.

Поскольку длительность заболевания а priori влияет на частоту труднолечимых пациентов, в дизайне исследования этот фактор был изначально нивелирован. Поэтому группу контроля отбирали с учетом возраста начала и длительности болезни в основной группе.

При сравнении клинической картины у больных основной и контрольной групп оказалось, что они слабо различались по полу, частоте энтезита, коксита, активных воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ. Не выявлено принципиальных различий и в активности АС по индексам BASDAI

и ASDAS-СРБ, значениям СРБ, однако в основной группе СОЭ была значимо выше, чем в контроле. В основной группе оказалось значимо больше пациентов, перенесших эндопротезирование суставов, что в целом отражает тяжесть течения заболевания. В то же время частота обнаружения синдесмофитов у этих пациентов была практически в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Выявленные с помощью корреляционного анализа особенности АС у больных с неэффективностью в анамнезе двух и более ГИБП следует интерпретировать с осторожностью, так как количество пациентов было относительно небольшим.

Вопрос, который в последнее время активно обсуждается в рамках проблемы труднолечимого РА: является ли последовательность назначения ГИБП одним из факторов, влияющих на его формирование [8], не был проанализирован, поскольку практически все больные исходно получали иФНОα. В дальнейшем, по мере накопления клинического опыта, связь между последовательностью применения ГИБП/тсБПВП и отсутствием достижения целей лечения будет оценена.

Заключение. Стратегия T2T при аксСпА не всегда позволяет добиться намеченных целей, и, по нашим данным, среди стационарных больных АС количество лиц с неэффективностью двух и более ГИБП в анамнезе достигает 6%. Среди особенностей течения заболевания у этих пациентов по сравнению с контролем можно выделить начало заболевания с РеА, высокую частоту периферического артрита и эндопротезирования суставов, более высокую СОЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, et al. Efficacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan; 56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367. Epub 2016
- Lindström U, Olofsson T, Wedren S, et al. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28; 21(1):128. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
- Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies. *Am Fam Physician*. 2021 Mar 1;103(5):286-90.
- Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from a global IOIBD survey. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):390-1. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00085-1
- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
- Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
- 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.
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661-6. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):661-6. (In Russ.)].
- Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3060. doi: 10.1097/MD.00000000000003060
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.11.2022/20.01.2023/23.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы № 1021051503111-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The article was prepared as part of research work №1021051503111-9.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>