

Применение генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилитом и кокситом: динамика клинико-лабораторных показателей и структурного прогрессирования

Эрдес Ш.Ф., Ачикян В.Ф., Агафонова Е.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Поражение тазобедренного сустава — ТБС (коксит) встречается практически у половины больных анкилозирующим спондилитом (АС) и часто приводит к ранней инвалидизации. Терапия коксита не разработана, хотя в отечественных рекомендациях это состояние является одним из показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В обзоре приведены данные недавних клинических исследований, посвященных применению ГИБП, при этом акцент сделан на отечественное многоцентровое исследование GO-COX, включавшее больных АС с кокситом.

Показано, что ингибиторы фактора некроза опухоли α эффективны при воспалительном поражении ТБС у больных АС и двухлетнее их использование тормозит прогрессирование коксита.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; коксит; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Ачикян ВФ, Агафонова ЕМ. Применение генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилитом и кокситом: динамика клинико-лабораторных показателей и структурного прогрессирования. Современная ревматология. 2024;18(1):109–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-109-116

The use of biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis and coxitis: dynamics of clinical and laboratory parameters and structural progression

Erdes Sh.F., Achikyan V.F., Agafonova E.M.

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

Hip joint inflammation (coxitis) occurs in almost half of patients with ankylosing spondylitis (AS) and often leads to early disability. A therapy for this condition has not yet been developed, although it is one of the indications for the initiation of biologic therapy in national recommendations. The review presents data from recent clinical trials on the use of biologics, focusing on the Russian national multicenter study of GO-COX in patients with AS with coxitis.

Tumour necrosis factor- α inhibitors have been shown to be effective against inflammatory affection of the hip joint in patients with AS, and their administration over a two-year period inhibits the progression of coxitis.

Keywords: ankylosing spondylitis; coxitis; tumour necrosis factor- α inhibitors.

Contact: Sandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Achikyan VF, Agafonova EM. The use of biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis and coxitis: dynamics of clinical and laboratory parameters and structural progression. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):109–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-109-116

Коксит — вовлечение в системное воспаление структур тазобедренного сустава (ТБС), которое часто встречается при спондилоартритах (СпА). Субстратом коксита являются синовит, остеит, воспаление энтезисов, прилежащих к структурам сустава. При анкилозирующем спондилите (АС) коксит наблюдается в среднем у 24–36% пациентов [1], но может поражать до 56% больных [2, 3].

Коксит — прогностический признак неблагоприятного течения СпА. Поражение ТБС ассоциируется с более ранним

началом и/или более длительным течением АС, более выраженным нарушением качества жизни и трудоспособности, более высокими значениями BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), BASRI-hip (индекс повреждения ТБС) и BASRI-spine (индекс повреждения позвоночника) [1]. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что в BASFI включены вопросы, напрямую указывающих на поражение ТБС, а с другой — тем, что при коксите отмечаются более высокие

показатели и по остальным вопросам этой шкалы (в целом среднее значение BASFI выше на 1,6). Было установлено, что коксит значимо ассоциируется с более выраженными аксиальными нарушениями, такими как ограничение шейной ротации и сгибания в поясничном отделе позвоночника, а также с более тяжелыми структурными изменениями позвоночника (по данным рентгенографии) [4]. Также было установлено, что BASRI-hip коррелирует с BASRI-spine [5].

Выраженные структурные изменения ТБС могут служить показанием к эндопротезированию. По материалам европейских баз данных, в эру широкого применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) частота эндопротезирования ТБС при АС составляет 5–8%. При продолжительности СпА более 30 лет риск эндопротезирования возрастает до 12–25%. [4]. При этом у больных СпА на фоне внедрения в практику ГИБП не наблюдалось увеличения частоты операций по поводу коксита, в отличие от пациентов с остеоартритом ТБС [6].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ревматологии с дополнениями от 2016 г. по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) [7] наличие у пациента с достоверным диагнозом АС коксита является показанием для назначения ГИБП, даже без учета активности болезни. Однако следует отметить, что этот пункт рекомендаций основан на мнении экспертов, а не на исследованиях, четко доказывающих данное положение.

С учетом сказанного возникает два крайне важных вопроса, на которые пока нет однозначных ответов. Во-первых, почему далеко не у всех пациентов с АС, имеющих коксит, развивается столь тяжелая стадия поражения ТБС, требующая эндопротезирования? Во-вторых, влияет ли терапия, как стандартная, так с использованием ГИБП, на прогрессирование поражения ТБС? К сожалению, первый вопрос не освещен в доступной литературе, а второй обсуждается лишь в единичных публикациях.

В настоящее время динамика прогрессирования структурных изменений позвоночника при АС в «естественных» условиях и на фоне терапии ГИБП с использованием ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторов интерлейкина 17 активно изучается. Вместе с тем систематические исследования высокой доказательной силы (рандомизированные исследования, метаанализы), посвященные прогрессированию структурных изменений ТБС на фоне применения ГИБП, отсутствуют [8].

Впервые эта проблема была затронута в 2011 г. D. Wang и соавт. [9]. Они наблюдали 56 пациентов с АС и кокситом (индекс BASRI-hip ≥ 1), которые в связи с неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на протяжении до 6 мес получали этанерцепт (ЭТЦ) в комбинации с метотрексатом (МТ). Исходно средний возраст пациентов составлял 23,0 года, а средняя продолжительность поражения ТБС — 3,2 года. У 54% пациентов коксит был двусторонним. Исходно I стадия по BASRI-hip определялась в 12,8% из 86 суставов, II — в 41,9%, III — в 38,4% и IV — в 7,0%. Ответ на терапию оценивался после 12 нед лечения по индексам Харриса, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI, динамике СОЭ и уровня СРБ. По сравнению с исходным состоянием на фоне лечения отмечалось статистически значимое клиническое улучшение. По мнению авторов, назначение иФНО α пациентам с АС и

кокситом, рефрактерным к традиционной терапии, оправдано, поскольку под влиянием ГИБП значительно уменьшается выраженность симптомов заболевания и улучшается функциональное состояние пациентов [9]. В то же время, хотя существенной динамики структурных изменений ТБС в процессе исследования не наблюдалось, авторы предположили, что при подавлении активности заболевания прогрессирование этих изменений будет остановлено или отсрочено.

Одновременно F. Lian и соавт. [10] опубликовали сходное по дизайну исследование, включавшее 92 пациентов с АС и кокситом, у которых наблюдалась неэффективность терапии МТ и сульфасалазином (СФ) как минимум на протяжении 6 мес. Больным также был назначен ЭТЦ в комбинации с МТ. Отличием данного исследования являлись увеличение срока наблюдения до 12 мес и мониторинг изменений ТБС каждые 6 мес по данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Средний возраст пациентов, как и в описанной выше работе, составлял 23 года, а средняя продолжительность заболевания — 39 мес. После 12 мес лечения выявлено статистически значимое клиническое улучшение по индексам Харриса, BASDAI и BASFI, а также по показателям СОЭ и СРБ. BASRI-hip оставался стабильным на протяжении всего наблюдения у большинства больных, хотя в 3 случаях отмечалось незначительное прогрессирование структурных изменений. При МРТ внутрисуставной выпот исходно был зафиксирован в 93, а через 12 мес — в 13 суставах. Было сделано заключение, что назначение иФНО α улучшало состояние пациентов с АС и кокситом. Однако авторы отметили, что АС присуща медленная скорость рентгенологического прогрессирования и гипотеза о возможности его замедления может быть подтверждена при более длительном наблюдении.

В 2013 г. M. Konsta и соавт. [11] опубликовали данные методологически более продуманного, но включавшего небольшое число пациентов ретроспективного исследования. В нем участвовали 23 пациента с АС и кокситом, которые получали инфликсимаб (ИНФ) в среднем на протяжении 6 лет (от 2 до 10 лет) после неэффективности стандартной терапии. Изучались рентгенологические проявления коксита. Возраст пациентов составлял в среднем 44,5 года, а продолжительность заболевания — 16 лет. В начале исследования уровень BASRI-hip достигал в среднем 2,5, ширина суставной щели по данным рентгенографии ТБС — $3,6 \pm 0,7$ мм. В конце наблюдения на фоне терапии ИНФ значительно снизилась активность заболевания, отрицательная динамика индекса BASRI-hip и ширины суставной щели отсутствовала. По мнению авторов, терапия ИНФ, по-видимому, останавливает рентгенологическое прогрессирование коксита при АС.

В 2017 г. R. Song и соавт. [12] описали 6 пациентов с АС и поражением ТБС. Им были назначены иФНО α , включая ИНФ, адалимумаб (АДА), ЭТЦ, в связи с высокой активностью заболевания, сохранявшейся несмотря на лечение НПВП и БПВП. До и после терапии иФНО α определяли BASDAI и BASRI-hip, а также ширину суставной щели ТБС по данным рентгенографии (с использованием методики, описанной M. Konsta и соавт. [11]). Возраст пациентов на момент начала терапии ГИБП составлял в среднем 32,0 года, а длительность заболевания — 11,2 года. Терапия иФНО α продолжалась $2,0 \pm 1,3$ года и сопровождалась снижением BASDAI в среднем с 6,1 до 2,6, BASRI-hip с 3 до 2, а также

увеличением ширины суставной щели в среднем с $0,88 \pm 0,79$ до $2,24 \pm 0,42$ мм ($p=0,03$). У 1 пациента увеличение ширины суставной щели было подтверждено при компьютерной томографии. Результаты исследования показали, что иФНО α эффективны в лечении коксита при АС и позволяют остановить его прогрессирование.

Сходные данные представили авторы из Туниса [13]. Они описали 4 больных АС с двусторонним поражением ТБС в возрасте 27–37 лет, которым был назначен ЭТЦ ($n=3$) или ИНФ ($n=1$). Исходно BASDAI составлял в среднем 4,4, BASFI – 6,6, ISH (Index of Severity for Osteoarthritis for the Hip – индекс выраженности остеоартрита ТБС) – 15,6. Среднее время лечения ГИБП достигало 5,5 года. В итоге BASDAI снизился в среднем до 1,5, BASFI – до 1,6, ISH – до 2,5, а BASRI-hip не изменился – 2,4. Медиана ширины суставной щели составила 2,9 [2,3; 3,6] мм, т. е. со временем отмечалось ее некоторое расширение, а также уменьшение числа субхондральных кист. Сделан вывод, что иФНО α являются эффективным средством лечения коксита при АС.

Однако большим недостатком последних двух публикаций, в которых указывалось на увеличение суставной щели ТБС под влиянием терапии иФНО α , были малая выборка пациентов и неопределенная численность групп, из которых она формировалась. Ведь если группы были малочисленными, то существенная часть пациентов указала на уменьшение рентгенологических признаков коксита, а это очень хороший результат.

В голландском когортном исследовании F. Wink и соавт. [14] участвовали 111 пациентов с АС, 23% из них имели поражение ТБС. Все они получали иФНО α . После 6 мес терапии была отмечена положительная динамика как клинических, так и инструментальных показателей: доля пациентов с болезненностью ТБС снизилась с 25 до 12% ($p<0,05$), а доля пациентов с одним или двумя признаками воспаления по данным УЗИ – с 21 до 7% ($p<0,05$). Сопоставив собственные данные об уменьшении выраженности локального воспаления под действием иФНО α с данными M. Konsta и соавт. [11], авторы заключили, что эта терапия влияет на прогрессирование структурных изменений ТБС.

В том же году было опубликовано исследование китайских ученых, включавшее 136 больных АС, среди которых 45% имели рентгенологические и 78% – МРТ-признаки поражения ТБС [15]. Было показано, что за 2 года терапии АДА или его аналогом поражение суставов практически не прогрессировало. Ширина суставной щели по данным рентгенографии за время наблюдения практически не изменилась: исходно и через 2 года она составляла в среднем $3,02 \pm 0,84$ и $3,03 \pm 0,83$ мм соответственно. Частота признаков хронического поражения ТБС также существенно не увеличилась. В то же время значительно уменьшилось число очагов острого воспаления ($p<0,05$), выявляемых при МРТ. Было отмечено, что, хотя терапия ГИБП и может вызывать ремиссию коксита, неясно, как это повлияет на его прогрессирование. Для ответа на этот вопрос требуются более длительные исследования.

В дальнейшем эти же авторы в рандомизированном клиническом исследовании III фазы сравнили биоаналог АДА HS016 и оригинальный АДА у 19 пациентов с АС и кокситом [16]. Оценивалась динамика МРТ-картины по шкале HIMRISS (Hip Magnetic Resonance Imaging Inflammation Scoring System – система счета воспаления в ТБС по данным МРТ), а также

структурных нарушений, выявленных при МРТ, в 34 суставах после 24 нед терапии. В ходе наблюдения как в группе биоаналога, так и в группе оригинального АДА отмечалось статистически значимое снижение счета по шкале HIMRISS ($p<0,05$) при отсутствии значимого уменьшения структурных нарушений ($p>0,05$).

В 2021 г. появилась публикация F.A.C. Rocha и соавт. [17], которые изучали прогрессирование структурных изменений ТБС у 4 пациентов с АС и кокситом, получавших ГИБП в связи с неэффективностью стандартного лечения. У 3 мужчин, леченных ИНФ, АДА и ЭТЦ на протяжении 10–15 лет, прогрессирования не выявлено. У 1 пациентки, использовавшей ИНФ в общей сложности 10 лет, отмечалось прогрессирование коксита и потребовалось эндопротезирование сустава. Авторы отмечают, что терапия иФНО α при коксите у пациентов с АС в целом предотвращает прогрессирование изменений ТБС.

В нашей работе, опубликованной в 2022 г., проанализированы результаты разных схем терапии у пациентов с аксиальным СпА (аксСпА), имеющих клинические и/или инструментальные признаки коксита [18]. Пациенты были распределены в три группы в зависимости от метода лечения: в 1-й группе назначали НПВП; во 2-й группе – НПВП + БПВП; в 3-й группе – НПВП + ГИБП (иФНО α , чаще применялся голимумаб – ГЛМ и реже – ИНФ и АДА). При отсутствии эффекта терапии или наличии показаний пациентов из трех групп включали в 4-ю группу (НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП). Все пациенты получали лечение и наблюдались в течение 2 лет. Кроме СОЭ, уровня СРБ, индексов BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), у пациентов оценивался показатель суммарной рентгенологической стадии коксита (сскК), который рассчитывался исходно и каждые 12 мес наблюдения. Для вычисления скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за год применялась формула:

$$\text{Ск-прК} = (\text{сскК}_2 - \text{сскК}_1) / \text{период наблюдения (годы)},$$

где: Ск-прК – скорость прогрессирования рентгенологических проявлений коксита; сскК₁ – исходное значение, а сскК₂ – конечное значение сскК.

В 1-ю группу исходно было включено 29 пациентов, к концу 2-го года наблюдения 25 из них продолжали принимать НПВП, а 4 пациентам был назначен ГИБП. На фоне лечения отмечено статистически значимое уменьшение числа пациентов с МРТ-признаками коксита и незначимое уменьшение числа пациентов с высокой воспалительной активностью заболевания ($p>0,05$).

Во 2-ю группу вошел 21 пациент. Через 2 года после начала наблюдения 13 из них были дополнительно назначены иФНО α , и они были переведены в 4-ю группу. Во 2-й группе выявлено статистически значимое снижение СОЭ и уровня СРБ ($p<0,05$), однако другие параметры существенно не менялись. Также зарегистрировано уменьшение числа пациентов с высокой активностью болезни (BASDAI >4).

В 3-й группе было 27 участников. Наблюдалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p<0,05$), а также числа пациентов с признаками активного коксита по данным МРТ ($p<0,05$). При этом число пациентов

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование GO-COX
Table 1. Clinical characteristics of the patients enrolled in the GO-COX study

Показатель	Все включенные в исследование пациенты (n=39)	Популяция оценки клинического эффекта (n=30)
Пол, n (%): мужчины женщины	26 (66,7) 13 (33,3)	20 (66,7) 10 (33,3)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ (min–max)	35,21 $\pm$ 11,00 (18–64)	33,23 $\pm$ 9,37 (20–64)
Масса тела, кг, $M \pm \sigma$ (min–max)	73,99 $\pm$ 15,56 (52–109)	72,66 $\pm$ 14,90 (52–105)
Пациенты, работающие полный рабочий день, n (%)	21 (53,8)	17 (56,7)
Пациенты с инвалидностью, n (%)	4 (10,3)	2 (6,7)
Время с момента установления диагноза АС, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	22 [6; 49] (1–220)	24 [8; 49] (1–192)
Пациенты с рентгенологическими проявлениями коксита, n (%)	39 (100)	30 (100)
Продолжительность симптомов коксита, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	24 [6; 36] (1–170)	24 [7; 36] (1–170)
Стадия СИ, $M \pm \sigma$ (min–max): правый КПС левый КПС	2,51 $\pm$ 0,82 (0–4) 2,46 $\pm$ 0,72 (1–4)	2,40 $\pm$ 0,86 (0–4) 2,37 $\pm$ 0,76 (1–4)
HLA-B27, n (%): есть нет нет данных	35 (89,7) 2 (5,1) 2 (5,1)	26 (86,7) 2 (6,7) 2 (6,7)
Энтезит, n (%)	24 (61,5)	18 (60,0)
Увеит, n (%)	7 (17,9)	6 (20,0)
Псориаз, n (%)	4 (10,3)	4 (13,3)

Примечание. СИ – сакроилиит.

с рентгенологическими признаками коксита существенно не увеличилось ($p > 0,05$).

В 4-ю группу было отобрано 17 пациентов, у которых к лечению был добавлен ГИБП. Под влиянием терапии отмечалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-CPB, СОЭ, уровня СРБ ($p < 0,05$), а также числа пациентов с активным кокситом по данным МРТ ($p < 0,05$).

Анализ рентгенологического прогрессирования показал, что в 1-й группе после 2 лет наблюдения медиана ссрК увеличилась на 3 балла, во 2-й группе – на 3,5 балла, а в 3-й группе – на 2 балла. Значимое повышение ссрК зарегистрировано и в 4-й группе – с 2 до 4 баллов ($p < 0,05$). В 1-й группе медиана Ск-прК в 1-й год наблюдения составила 0,72, а во 2-й год – 0,44 балла ($p > 0,05$), во 2-й группе – 0,35 и 0,69 балла ($p > 0,05$), в 3-й группе – 1,19 и 0,54 балла ($p < 0,05$), а в 4-й группе – 1,2 и 0,8 балла ($p < 0,05$) соответственно.

В нашей работе впервые было установлено, что иФНО α значимо уменьшают скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных акСПА по сравнению со стандартной терапией (НПВП, СФ, МТ).

В 2023 г. были опубликованы финальные результаты исследования GO-COX – российского многоцентрового проспективного исследования клинических и рентгенологических проявлений коксита у пациентов с АС на фоне терапии иФНО α [19]. Эта работа представляла собой неинтервенционное проспективное наблюдательное когортное исследование, проведенное в пяти клинических центрах России в

2016–2020 гг. в условиях реальной клинической практики. После скрининга лечащий врач назначал пациентам лечение и диагностические процедуры. Проспективное наблюдение проводилось в течение 24 мес, данные пациентов оценивали до начала лечения ГЛМ и далее каждые 6 мес (± 6 нед).

В исследование включали пациентов с АС в возрасте 18 лет и старше, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям, которым впервые был назначен ГЛМ. Обязательными условиями включения были наличие клинически выраженного коксита, $0 \leq \text{BASRI-hip} \leq 2$, отсутствие терапии ГИБП до начала лечения ГЛМ и отсутствие противопоказаний к проведению МРТ.

Размер выборки рассчитывали на основании данных раннее проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы GO-RAISE [20, 21]. Было сделано предположение, что показатель досрочного выхода пациентов из исследования за 2 года составит около 30% (21% – на основании данных исследования GO-RAISE и 37% – на основании данных исследования в реальной клинической практике [22]). Поэтому было решено включить 39 пациентов и ожидалось, что не менее 27 из них завершат исследование.

В начале наблюдения, а также после 6 и 12 мес лечения ГЛМ по данным МРТ в режимах STIR и T1, а также УЗИ ТБС оценивали наличие или отсутствие следующих признаков коксита: субхондрального отека костного мозга, суставного выпота, энтезита в местах прикрепления связок и сухожилий

ОБЗОРЫ / REVIEWS

к кости в структурах, прилегающих к ТБС, жировой дистрофии. Также при УЗИ измеряли расстояние между шейкой бедренной кости и суставной капсулой. Анализировались структурные изменения ТБС с помощью индекса BASRI-hip.

Первичной конечной точкой была динамика BASFI через 12 мес по сравнению с исходным значением; вторичными конечными точками — изменения BASFI через 24 мес, а также BASMI, ASDAS-CRP, BASDAI и BASRI-hip (для правого и левого ТБС) через 12 и 24 мес по сравнению с исходной оценкой. Учитывались также изменения параметров MPT и УЗИ через 6 и 12 мес по сравнению с исходными показателями.

В 2019 г. были опубликованы предварительные результаты этого исследования [23]. На тот момент в промежуточный анализ вошли данные 22 пациентов, которые наблюдались на протяжении 12 мес лечения ГЛМ.

На этапе финального анализа в исследование в общей сложности было включено 39 пациентов. Они составили группу «все включенные в исследование пациенты». Из них 30 пациентов завершили исследование без существенных отклонений от протокола и составили «популяцию оценки клинического эффекта», а 9 досрочно выбыли из исследования. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с АС представлены в табл. 1 [19].

Наиболее часто используемыми в качестве сопутствующей терапии препаратами были НПВП (диклофенак, индометацин, мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб) и БПВП (МТ, СФ), которые получали 28 (71,8%) пациентов. Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, преднизолон) применяли 2 (5,1%) больных.

По данным промежуточного анализа, на фоне терапии иФНО α наблюдалась существенная положительная динамика индексов активности: уменьшение BASDAI в среднем на $3,28 \pm 1,62$, ASDAS-CRP на $2,20 \pm 0,95$, BASFI на $2,52 \pm 2,09$, BASMI на $1,41 \pm 1,50$ ($p < 0,0001$) [23].

Как показал финальный анализ, у пациентов, включенных в группу для оценки клинического эффекта, на фоне лечения ГЛМ индекс BASFI значимо уменьшился, исходно его медиана составляла 3,9, через 12 мес — 1,0 ($p = 0,0001$) и через 24 мес — 1,1 ($p < 0,0001$) [19]. Другие индексы также статистически значимо снижались относительно исходного уровня после 12 и 24 мес лечения (табл. 2).

По данным промежуточного анализа, на протяжении года наблюдения BASRI-hip существенно не менялся. У 22 пациентов исходно он составлял в левом ТБС в среднем $1,32 \pm 0,79$, в правом — $1,36 \pm 0,84$, а после 12 мес лечения ГЛМ медиана изменения равнялась 0, среднее изменение — 0,28 (0,46) и 0,11 (0,68) в левых и правых ТБС соответственно [23].

Результаты финального анализа [19] в целом подтвердили предварительные данные. На фоне терапии ГЛМ индекс

Таблица 2. Динамика суммарных индексов в исследовании GO-COX, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Dynamics of the total indices in GO-COX study, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно (n=30)	Через 12 мес (n=30)	Через 24 мес (n=30)
BASFI p	3,9 [1,7; 5,6]	1,0 [0,0; 2,7] 0,0001	1,1 [0,0; 2,7] <0,0001
BASMI p	3,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0] <0,0001	0,5 [0,0; 2,0] <0,0001
ASDAS-CRP p	3,5 [2,7; 4,3]	1,3 [1,0; 1,9] <0,0001	1,1 [0,9; 1,7] <0,0001
BASDAI p	4,6 [3,4; 6,1]	1,0 [0,6; 2,9] <0,0001	1,1 [0,2; 3,0] <0,0001

Таблица 3. Динамика индекса BASRI-hip в исследовании GO-COX

Table 3. Dynamics of the BASRI hip index in the GO-COX study

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Через 24 мес
Правый ТБС: n/nmiss Me [25-й, 75-й перцентили] p	30/0 1,0 [1,0; 2,0]	25/5 1,0 [1,0; 2,0] 0,2344	25/5 1,0 [1,0; 2,0] 0,1368
Левый ТБС: n/nmiss Me [25-й, 75-й перцентили] p	30/0 1,0 [1,0; 2,0]	25/5 1,0 [1,0; 2,0] 0,0352	25/5 2,0 [1,0; 2,0] 0,0735

Примечание. n/nmiss — количество наблюдений/количество пропущенных значений.

BASRI-hip через 24 мес не претерпел существенных изменений, хотя после 12 мес он значимо возрастал для левого ТБС ($p < 0,05$; табл. 3).

Промежуточный анализ показал очевидную тенденцию к уменьшению доли пациентов с признаками воспаления в ТБС [23]. Наиболее выраженной была динамика субхондрального отека (по данным МРТ) и внутрисуставного выпота (по данным УЗИ и МРТ): исходно более 40% пациентов имели синовит ТБС, в то время как через 6 мес таких больных было 24%, а еще через 6 мес — 11%, т. е. их число уменьшилось практически в 2–4 раза.

Финальный анализ продемонстрировал значительное увеличение доли пациентов без воспалительных изменений, но с жировой дегенерацией (по данным МРТ) после 6 и 12 мес лечения ГЛМ. Наблюдалось статистически значимое уменьшение числа пациентов с суставным выпотом в правом ТБС после 6 и 12 мес лечения ($p = 0,005$ для обоих сравнений) и в левом ТБС после 6 мес лечения ($p = 0,015$). Доля пациентов с энтезитом снизилась после 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходным значением для правого ТБС и осталась примерно такой же для левого ТБС (табл. 4).

УЗИ выявило статистически значимое увеличение доли пациентов без воспалительных изменений по сравнению с исходными значениями после 6 и 12 мес лечения ГЛМ для правого ТБС и после 6 мес для левого ТБС ($p = 0,026$ и $p = 0,045$, $p = 0,026$ соответственно). Доля пациентов с суставным выпотом уменьшилась в обоих временных точках, хотя статистическая значимость различий была достигнута только для правого ТБС через 12 мес ($p = 0,015$). Также было отмечено, что доля пациентов с энтезитом в области ТБС после 6 и 12 мес лечения существенно не изменилась (табл. 5).

Таблица 4. Динамика МРТ-признаков поражения ТБС в исследовании GO-COX (парный анализ), %
Table 4. Dynamics of MRI signs of hip joint involvement in the GO-COX study (paired analysis), %

Показатель	Исходно (n=27)	Через 6 мес (n=27)	Исходно (n=23)	Через 12 мес (n=23)
Правый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	33,3	48,1	39,1	56,5
субхондральный отек костного мозга	37,0	11,1	34,8	8,7
суставной выпот	74,1	25,9*	73,9	17,4*
энтезит	33,3	11,1	34,8	21,7
жировая дегенерация	37,0	55,6	34,8	52,2
Левый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	29,6	51,9	30,4	52,5
субхондральный отек костного мозга	18,5	3,7	8,7	4,3
суставной выпот	63,0	22,2#	60,9	21,7
энтезит	22,2	18,5	17,4	21,7
жировая дегенерация	33,3	55,6	30,4	52,2

*p=0,005; #p=0,015.

Таблица 5. Изменение частоты воспалительных изменений ТБС по данным УЗИ (парный анализ), %
Table 5. Changes in the frequency of inflammatory changes in the hip joint according to ultrasonography (paired analysis), %

Показатель	Исходно (n=28)	Через 6 мес (n=28)	Исходно (n=27)	Через 12 мес (n=27)
Правый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	14,3	50,0*	18,5	51,9#
суставной выпот	46,4	25,0	51,9	11,1&
энтезит	25,0	14,4	18,5	14,8
Левый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	14,3	50,0*	18,5	55,6&
суставной выпот	42,9	28,6	48,1	25,9
энтезит	17,9	17,9	11,1	18,5

*p=0,026; #p=0,045; &p=0,015.

Кроме того, по данным УЗИ, для правого ТБС через 6 и 12 мес наблюдалось значимое уменьшение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР), его медиана уменьшилась на 0,7 и 1,0 мм (p=0,001 и p=0,041 соответственно). В левом ТБС ШКР существенно не менялось: медиана изменений составила 0,0 и 1,0 мм (p=0,8 и p=1,0 соответственно).

На основании результатов проспективного исследования GO-COX был сделан вывод об эффективности иФНОα в отношении клинических и рентгенологических проявлений коксита. Особого внимания заслуживает мониторинг динамики структурных нарушений в течение 2 лет. Явного их прогрессирования на фоне лечения не наблюдалось.

Коксит служит прогностическим признаком неблагоприятного течения СпА, поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями он является показанием для назначения ГИБП, независимо от общей воспалительной активности АС.

Анализ публикаций, посвященных применению ГИБП при воспалительном поражении ТБС у больных АС, продемонстрировал неоднозначность полученных результатов, что может быть связано с рядом причин, в том числе с большим разбросом продолжительности лечения и наблюдения за пациентами (от 12 нед до 10–15 лет), разнородностью выборок, которые включали от 4 до 136 случаев, и разнообразием дизайна исследований — ретроспективные и проспективные наблюдения, когортные исследования и серии клинических случаев [9–19, 23]. Однако во всех работах, независимо от их дизайна, была показана эффективность терапии иФНОα, что подтверждено динамикой общепринятых клинических

индексов (BASFI, BASDAI, BASMI, ASDAS) [9–19, 23], а в шести публикациях — лабораторными показателями воспаления [9–11, 18, 19, 23, 24].

В двух исследованиях изучался регресс на фоне терапии ГИБП УЗИ-признаков коксита (внутрисуставной выпот, энтезит, гиперваскуляризация) [14, 19, 23], а в четырех — воспалительных проявлений по данным МРТ ТБС [10, 15, 16, 19, 23].

В подавляющем большинстве публикаций оценивалось влияние ГИБП на прогрессирование рентгенологических изменений ТБС по индексу BASRI-hip и ширине суставной щели при наблюдении от 24 нед до 10–15 лет. В целом на фоне терапии иФНОα существенного прогрессирования не отмечено [10–13, 16–19, 23], однако относительно небольшая длительность наблюдения в ряде работ не позволяет делать однозначных выводов.

Обращает на себя внимание отечественное исследование GO-COX, специально направленное на изучение клинических и рентгенологических признаков коксита у пациентов с АС, которые получали иФНОα ГЛМ в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. В ходе 24 мес наблюдения у пациентов выявлены положительная динамика BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS-CPB, уменьшение проявлений коксита по данным УЗИ и воспалительных признаков по данным МРТ. Наблюдение пациентов в исследовании GO-COX в течение 2 лет имело важное значение, так как данный срок позволил в долгосрочной перспективе продемонстрировать отсутствие явного рентгенологического прогрессирования коксита на фоне лечения иФНОα.

Таким образом, результаты применения ГИБП у пациентов с АС и кокситом указывают на эффективность иФНОα в отношении клинических признаков воспаления ТБС,

а также проявлений коксита по данным УЗИ и МРТ. При этом отмечается отсутствие явного прогрессирования структурных изменений ТБС на фоне лечения иФНОα [19, 23].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cruyssen BV, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04.
2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012; 50(2):44-49. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):44-49. (In Russ.)].
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдеc ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-422. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):417-422. (In Russ.)].
4. Cruyssen BV, Munoz-Gomariz E, Font P, et al; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174. Epub 2009 Jul 14.
5. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing Spondylitis: Patterns of Radiographic Involvement — A Re-examination of Accepted Principles in a Cohort of 769 Patients. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):192-8. doi: 10.1148/radiol.10100426. Epub 2010 Oct 22.
6. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al. Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1194-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203963. Epub 2013 Nov 27.
7. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии с дополнениями от 2016 года по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) [Federal Clinical Guidelines on Rheumatology with additions from 2016 on the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bechterev's disease)] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
8. Rocha FA, Deodhar A. Coxitis in axial spondyloarthritis: the unmeasured, yet functionally most important, radiographic progression. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Sep 28; 134(21):2550-2552. doi: 10.1097/CM9.0000000000001743.
9. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011 Oct;78(5):531-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023. Epub 2011 May 12.
10. Lian F, Yang X, Liang L, et al. Treatment efficacy of etanercept and MTX combination therapy for ankylosing spondylitis hip joint lesion in Chinese population. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1663-7. doi: 10.1007/s00296-011-1844-8. Epub 2011 Mar 9.
11. Konsta M, Sfrikakis PP, Bournia VK, et al. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Aug; 32(8):1229-32. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x. Epub 2013 Apr 21.
12. Song R, Chung SW, Lee SH. Radiographic Evidence of Hip Joint Recovery in Patients with Ankylosing Spondylitis after Treatment with Anti-tumor Necrosis Factor Agents: A Case Series. *J Rheumatol*. 2017 Nov;44(11):1759-1760. doi: 10.3899/jrheum.161401.
13. Maatallah K, Mahmoud I, Belghali S, et al. Reparative radiological changes of hip joint after TNF inhibitors in ankylosing spondylitis. *Caspian J Intern Med*. 2018 Summer; 9(3):303-305. doi: 10.22088/cjim.9.3.303.
14. Wink F, Arends S, Maas F, et al. High prevalence of hip involvement and decrease in inflammatory ultrasound lesions during tumour necrosis factor-α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1040-1046. doi: 10.1093/rheumatology/key382.
15. Huang ZX, Deng WM, Guo X, et al. Clinical and MRI response to dose reduction of an etanercept-biosimilar for hip arthritis in patients with ankylosing spondylitis: an observational, retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019 Jun;38(6):1595-1604. doi: 10.1007/s10067-019-04466-9. Epub 2019 Feb 12.
16. Huang ZX, Deng WM, Zheng SL, et al. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: reduction of active sacroiliitis and hip arthritis during treatment with an adalimumab biosimilar. *Clin Rheumatol*. 2021 May; 40(5):2099-2101. doi: 10.1007/s10067-021-05628-4. Epub 2021 Feb 8.
17. Castro Rocha FA, Dinelly Pinto ACM, Rodrigues Lopes J, Deodhar A. Tumor necrosis factor inhibitors prevent structural damage in hips in ankylosing spondylitis — time to reconsider treatment guidelines? A case series and review of literature. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1881-1887. doi: 10.1007/s10067-020-05519-0. Epub 2020 Nov 23.
18. Агафонова ЕМ, Эрдеc Ш. Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):587-593. [Agafonova EM, Erdes Sh. Results of two-year follow-up of patients with coxitis and axial spondyloarthritis. The effect of therapy on the progression of coxitis. Part II. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):587-593. (In Russ.)].
19. Erdes S, Agafonova EM, Timokhina DG, et al. Improvement of Clinical and Radiological Manifestations of Coxitis in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF alpha Inhibitor Golimumab: Results of a 24-Month Prospective Observation (GO-COX Study). *Int J Rheum Dis*. 2023 Jul;26(7):1321-1329. doi: 10.1111/1756-185X.14742. Epub 2023 May 23.
20. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
21. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):661-7. doi: 10.1136/ard.2011.154799. Epub 2011 Oct 19.
22. Manara M, Favalli EG, Sinigaglia L, et al. Two-year retention rate of golimumab in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: data from the LORHEN registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct; 35(5):804-809. Epub 2017 Jul 27.
23. Эрдеc Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ, и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-311. [Erdes S, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):307-311. (In Russ.)].
24. Kim YC, Moon SW. Etanercept Treatment in Ankylosing Spondylitis Hip Lesions. *Hip Pelvis*. 2013;25(2):135-140.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.12.2023/10.01.2024/13.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках теоретического обоснования фундаментальной научно-исследовательской работы №1021051503111-9 РК 122040400031-5.

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 work was carried out within the framework of the theoretical justification of the basic research work №1021051503111-9 RK 122040400031-5.

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>

Ачикян В.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-8644-6120>

Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>