

Алгоритм мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности заболевания

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

При аксиальном спондилоартрите (аксСпА) проводится активная терапия генно-инженерными биологическими препаратами, но со временем ее эффективность снижается, что приводит к развитию обострения, появлению сильной и хронической боли, прогрессированию структурных изменений и ухудшению качества жизни, а также к значительным экономическим потерям. Международное сообщество все чаще обращает внимание на проблему выявления труднолечимых пациентов (difficult-to-treat, D2T). В связи с этим возникла необходимость разработки стратегий и маркеров для их выявления и эффективного лечения. Авторы предлагают схему наблюдения, которая представляет собой инновационный подход к мониторингу пациентов с D2T аксСпА.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; генно-инженерные биологические препараты; труднолечимый пациент; схема наблюдения.

Контакты: Анастасия Валерьевна Дацина; adasina@yandex.ru

Для ссылки: Дацина АВ, Эрдес ШФ. Алгоритм мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом в зависимости от активности заболевания. Современная ревматология. 2025;19(1):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-72-75

Algorithm for monitoring patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the disease

Datsina A.V., Erdes Sh.F.

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

Axial spondyloarthritis (axSpA) is actively treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs, but their efficacy decreases over time, leading to the development of exacerbation, the onset of severe and chronic pain, progression of structural changes and deterioration of quality of life, as well as significant economic losses. The international community is increasingly concerned about the problem of identifying difficult-to-treat (D2T) patients. In this context, it is necessary to develop strategies and markers for their identification and effective treatment. The authors propose a regimen of follow-up that represents an innovative approach to monitoring patients with D2T axSpA.

Keywords: axial spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; difficult-to-treat patients; follow-up regimen.

Contact: Anastasia Valerievna Datsina; adasina@yandex.ru

For reference: Datsina AV, Erdes ShF. Algorithm for monitoring patients with axial spondyloarthritis depending on the activity of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):72–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-72-75

В последние десятилетия, после начала применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), лечение воспалительных ревматических заболеваний кардинально изменилось [1].

Спондилоартриты (СпА) – гетерогенная группа иммуноопосредованных заболеваний, которые проявляются широким спектром клинических фенотипов, включая периферический артрит, аксиальные изменения, дактилит, энтезит, а также поражение кожи и ногтей (псориаз), глаз (увеит), кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и субклинический колит) [2]. Кроме того, СпА нередко сопровождаются такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, метаболический

синдром, жировой гепатоз, сердечно-сосудистые заболевания и фибромиалгия [3].

СпА характеризуются общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, выявляемыми при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Выделяют аксиальный и периферический СпА. В свою очередь, аксиальный спондилоартрит (аксСпА) подразделяют на нерентгенологический и рентгенологический, последний традиционно носит название «анкилозирующий спондилит» (АС) и является ключевой нозологией этой группы. В течение многих лет лечение этого заболевания сводилось к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), на фоне которого 40% улучшение по критериям Международного

общества по оценке спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) достигалось лишь у 35% больных, а частичная ремиссия – у 16% [4]. И только внедрение в клиническую практику ГИБП, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), а затем ингибиторы интерлейкина 17 (иИЛ17) и ингибиторы Янус-киназ (иЯК), стало прорывом в терапии пациентов с активным аксСпА благодаря быстрому купированию большинства симптомов заболевания, нормализации острофазовых показателей и уменьшению выраженности других признаков воспаления суставов и позвоночника, а также внескелетных проявлений [5–7]. Данные рандомизированных контролируемых исследований показали, что через 24 нед после начала лечения в среднем у 30% больных аксСпА определялось неактивное заболевание по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Однако долгосрочные наблюдения продемонстрировали, что через 1 год после начала использования первого иФНО α это лечение продолжали около 80% больных, через 2 года – 60–70%, а через 5 лет – только каждый второй пациент [8]. Таким образом, несмотря на появление высокоэффективных методов терапии аксСпА, многие пациенты с течением времени перестают отвечать на лечение, что приводит к развитию обострения, появлению сильной и хронической боли, структурному прогрессированию и ухудшению качества жизни, а также к значительным экономическим потерям [6, 9, 10].

Сегодня при аксСпА, как и при многих других ревматических заболеваниях, рекомендуется тактика терапии «Лечение до достижения цели» (treat-to-target, T2T), цель которой заключается в достижении ремиссии или низкой активности заболевания. А. Molto и соавт. [11] для оценки практической эффективности T2T при СпА в проспективном контролируемом открытом исследовании, рассчитанном на 1 год, сравнили стратегию тщательного контроля (tight-control, TC)/T2T при аксСпА с традиционной терапией (ТТ). В исследование было включено 160 пациентов (по 80 в каждой группе), средний возраст которых составил $37,9 \pm 11,0$ лет, а длительность заболевания – $3,7 \pm 6,2$ года, 51,2% – мужчины. При включении индекс ASDAS равнялся в среднем $3,0 \pm 0,7$, а индекс здоровья ASAS-HI (ASAS Health Index) – $8,6 \pm 3,7$. Показатели качества жизни улучшились на $\geq 30\%$ у 47,3% пациентов в группе TC/T2T и у 36,1% пациентов в группе ТТ ($p > 0,05$). Нежелательные явления (НЯ) несколько чаще встречались в группе TC/T2T, но эти различия не достигали статистической значимости. Безопасность была одинаковой в обеих группах, хотя ГИБП значительно чаще назначались в группе TC/T2T и вызывали больше аллергических реакций в месте инъекции. Авторы сделали вывод, что эффективность использования стратегии T2T и ТТ различается незначительно [11]. Стало очевидным, что не у всех больных активные терапевтические мероприятия приводят к желаемым результатам.

В настоящее время во многих областях медицины все большее распространение получает 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 [6, 12]. Критерии D2T были предложены рабочей группой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для ревматоидного артрита (РА) и подразумевают сохранение активности болезни на фоне применения

≥ 2 ГИБП или тсБПВП [13]. Но, помимо воспаления, есть и другие факторы, которые у многих пациентов являются причиной неэффективности лечения, обуславливая быстрое рентгенологическое прогрессирование или снижение качества жизни. К ним относятся, например, ноципластическая боль на фоне фибромиалгии, осложнения, связанные с иммунотерапией (например, НЯ и коморбидные инфекции), отсутствие комплаентности, ограниченный доступ к медицинскому обслуживанию, расхождения между результатами, сообщаемыми пациентами, и оценками специалистов [14]. Учитывая описанные выше сложности, крайне важно выявлять конкретные причины, препятствующие достижению ремиссии и четко разграничивать подгруппы больных РА.

Однако для аксСпА еще не сформулировано общепринятое определение D2T. В недавней публикации D. Wendling и соавт. [15] обсуждалась возможность экстраполяции определения D2T, используемого для РА, на больные аксСпА. В настоящее время в литературе накапливается все больше данных о таких пациентах [2, 6, 16–18] и ASAS работает над согласованными рекомендациями по D2T аксСпА [19].

Предварительные результаты показывают, что продолжительность лечения первым и вторым ГИБП обратно пропорциональна числу неудач лечения [2, 16] (см. таблицу). Ранее уже изучались клинические и лабораторные предикторы эффективности первого курса лечения иФНО α при АС [20, 21]. Показано, что чем ниже активность заболевания, тем хуже ответ на терапию. Интересно, что пациенты с необычно большим числом разных симптомов заболевания имели более низкий уровень ответа на лечение и меньшую длительность его удержания [22, 23]. Кроме того, на вероятность достижения ремиссии при аксСпА влияют и другие факторы, включая длительность заболевания, риск ошибочного диагноза, эффективность и продолжительность терапии. У пациентов молодого возраста с повторным переключением препаратов стратегия T2T нередко не достигает своей цели [24, 25]. В то же время установлено, что мужской пол и повышение уровня СРБ являются предикторами эффективности терапии [26, 27].

В связи с отсутствием эффективной системы мониторинга пациентов с аксСпА при использовании стратегии T2T мы рекомендуем рассмотреть *схему наблюдения за такими пациентами в зависимости от активности заболевания*. Активность определяется по индексу ASDAS. Пациентам с высокой активностью заболевания (ASDAS $\geq 2,1$) необходим осмотр ревматолога 1 раз в месяц с общим анализом крови и мочи, определением уровня креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и СРБ. Пациенты с умеренной активностью заболевания должны наблюдаться 1 раз в 6 мес для коррекции терапии с выполнением контрольных анализов 1 раз в 3 мес. При низкой активности заболевания или ремиссии лабораторное исследование проводят 1 раз в 6 мес. МРТ при высокой активности заболевания выполняют 1 раз в 3 мес и далее – 1 раз в 12 мес. Рентгенография таза необходима 1 раз в 2 года при отсутствии коксита. При использовании базисного противовоспалительного препарата (БПВП) через 12 нед после его назначения следует оценить эффективность лечения. В случае хорошего клинического ответа показана консультация ревматолога 1 раз в 3 мес и реже с контрольным исследованием крови (общий анализ с лейкоцитарной формулой, определение уровня креатинина АЛТ, АСТ, СРБ), в случае плохой переносимости лечения

Характеристика пациентов с D2T аксСпА
Characteristics of patients with D2T axSpA

Источник	Количество пациентов	Факторы, связанные с развитием D2T аксСпА
Ш.Ф. Эрдес и соавт., 2023 [6]	D2T аксСпА выявлен у 30 (6,6%) из 458 больных, преимущественно у мужчин (66,6%), с высокой клинической активностью заболевания и неэффективностью как минимум 2 ГИБП	Дебют заболевания с реактивного артрита. Высокая лабораторная активность заболевания, особенно СОЭ ($p=0,002$), чаще выявлялись периферический артрит, коксит (69,2%), состояние после тотального эндопротезирования суставов
D. Di Giuseppe и соавт., 2022 [16]	В исследование включено 8398 пациентов, из них 6056 (63% мужчин, средний – возраст 42 года) назначен первый ГИБП/тсБПВП, доля пациентов, получавших ≥ 3 , ≥ 4 или ≥ 5 препаратов в течение 3 лет наблюдения, составила 8, 3 и 1% соответственно	Исходными характеристиками, связанными с множественным переключением (≥ 3 ГИБП/тсБПВП), были женский пол, меньшая продолжительность заболевания, более высокая общая оценка пациента, сопутствующие заболевания и наличие псориаза, но не увеита
C. Philippoteaux и соавт., 2024 [2]	В исследовании участвовали 311 пациентов с аксСпА, у 88 (28,3%) из которых выявлен D2T аксСпА	В группе D2T аксСпА по сравнению с группой контроля чаще встречались периферическое поражение (34,9 vs 21,4%; $p=0,015$), воспалительное заболевание кишечника (41,7 vs 3,1%; $p<0,001$), фибромиалгия (17,4 vs 4%; $p<0,001$), выше были значения BASDAI (63,7 \pm 16,5 vs 58,8 \pm 14,7; $p=0,015$) и уровень СРБ (42,0 \pm 31,3 vs 17,8 \pm 23,1 мг/дл; $p=0,010$)
O. Fakhri и соавт., 2023 [17]	В исследование включено 22 932 пациента, у 2115 (9,59%) из них имелся D2T аксСпА	D2T аксСпА чаще отмечался у женщин, у пациентов с периферическим поражением, псориазом, артериальной гипертензией и депрессией ($p<0,001$ для каждого сравнения). Не выявлено различий в частоте летальных исходов ($p=0,87$)
D. Dua и соавт., 2022 [18]	Из 166 пациентов (71% мужчин, средний возраст – 48 лет), у 62 (27%) выявлены признаки D2T аксСпА	Наличие HLA-B27 (положительная корреляция), время до назначения ГИБП с момента установления диагноза (устойчивой ответ на НПВП, отрицательная корреляция), сопутствующая хроническая распространенная боль (отрицательная корреляция), совокупный BASDAI на терапии ГИБП (положительная корреляция) и ответ на ГИБП (как на иФНО α , так и на иИЛ17)

Примечание. BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

или отсутствия эффекта – консультация ревматолога 1 раз месяц. При добавлении ГИБП необходимо также контрольное исследование органов грудной клетки и скрининг на туберкулез. Учитывая, что большинство пациентов длительно принимают НПВП, рекомендуется 1 раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию с целью исключения НПВП-гастропатии.

Таким образом, определение труднолечимого аксСпА до сих пор не разработано, и для лучшего понимания этого

состояния нужны дальнейшие исследования. Еще предстоит выяснить, действительно ли множественное переключение указывает на трудно поддающееся лечению заболевание. Для таких исследований могут представлять интерес регулярное определение активности заболевания, регистрация причин всех отмен ГИБП/тсБПВП, динамики сопутствующих заболеваний и внесуставных проявлений во время наблюдения, а также определение наиболее значимых диагностических методов обследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- The Lancet. A platinum age for rheumatology. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2263. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31577-5.
- Philippoteaux C, Delepine T, Cailliau E, et al. Characteristics of difficult-to-treat axial spondyloarthritis: Results of a real-world multicentric study. *Joint Bone Spine*. 2024 Mar; 91(2):105670. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105670.
- Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):304-310. doi: 10.1097/BOR.0000000000000388.
- 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.
- Winthrop KL, Mease P, Kerschbaumer A, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2023. *Ann Rheum Dis*. 2024 Mar 12;83(4):409-416. doi: 10.1136/ard-2023-224916.
- 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. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36.
- Danve A, Deodhar. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205-216. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z.
- 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.

9. Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035.
10. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van der Goes MC, et al. Healthcare utilization and economic burden of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a cost-of-illness study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4681-4690. doi: 10.1093/rheumatology/keab078.
11. Molto A, Lopez-Medina C, van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov;80(11):1436-1444. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219585.
12. 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):390-391. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00085-1.
13. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973.
14. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Difficult to treat and refractory to treatment in psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Oct;10(5):1119-1125. doi: 10.1007/s40744-023-00574-w.
15. Wendling D, Verhoeven F, Prati C, et al. Is the difficult-to-treat (D2T) concept applicable to axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023 Mar;9(1):e002842. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002842.
16. Giuseppe D Di, Lindström U, Aaltonen K, et al. The occurrence of multiple treatment switches in axial spondyloarthritis. Results from five Nordic rheumatology registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3647-3656. doi: 10.1093/rheumatology/keab946.
17. Fakhri O, Desmarests M, Martin B, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023 Nov 23;9(4):e003461. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003461.
18. Dua D, Blake T. Difficult to treat spondyloarthritis: patients with a high biologic switch rate and the factors influencing it; a real world as clinic experience. <https://acrabstracts.org/abstract/difficult-to-treat-spondyloarthritis-patients-with-a-high-biologic-switch-rate-and-the-factors-influencing-it-a-real-world-as-clinic-experience/>
19. ASAS definition of difficult-to-treat axial spondyloarthritis. <https://www.asas-group.org/asas-definition-of-difficult-to-treat-axial-spondyloarthritis/>
20. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Feb 18;1(1):e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017.
21. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Comorbidity and response to TNF inhibitors in axial spondyloarthritis: longitudinal analysis of the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):4158-4165. doi: 10.1093/rheumatology/keaa900.
22. Krabbe S, Glinthborg B, Ostergaard M, et al. Extremely poor patient-reported outcomes are associated with lack of clinical response and decreased retention rate of tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2019 Mar;48(2):128-132. doi: 10.1080/03009742.2018.1481225. Epub 2018 Aug 13.
23. Glinthborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):2002-8. doi: 10.1136/ard.2009.124446. Epub 2010 May 28.
24. 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):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
25. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al. BSRBR-RA Contributors Group. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1405-1412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213378. Epub 2018 Jul 6.
26. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.
27. Biallas RL, Dean LE, Davidson L, et al. The role of metrology in axSpA: does it provide unique information in assessing patients and predicting outcome? Results from the BSRBR-AS registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):665-674. doi: 10.1002/acr.24500.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.10.2024/10.01.2025/13.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>