

Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом

Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 15522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Агафонова Екатерина Михайловна, busy89@mail.ru
Contacts: Ekaterina Mikhailovna Agafonova, busy89@mail.ru

Поступила 10.08.2022
Принята 13.09.2022

Коксит является одной из наиболее частых причин ранней инвалидизации больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА), однако терапия этого состояния не разработана.

Цель. Оценить влияние разных схем лечения на проявления коксита у пациентов с аксСпА.

Материал и методы. Включены 77 пациентов с аксСпА, соответствующих критериям ASAS 2009 (23 женщины и 54 мужчины), наблюдавшихся не менее 2 лет с клиническими и/или инструментальными признаками коксита. Их средний возраст составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. 72 (94%) больных были позитивны по HLA-B27. У всех пациентов определялся индекс BASRI hip для каждого тазобедренного сустава (ТБС). Все больные изначально были разделены на три подгруппы. В первой проводилась монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), во второй — комбинированная терапия НПВП и синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в третьей — НПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). При отсутствии эффекта от терапии и наличии показаний пациенты исследуемых подгрупп включались в подгруппу 4 и получали НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП.

Результаты. Исходно монотерапия НПВП проводилась у 29, комбинированная терапия НПВП+БПВП — у 21, а НПВП+ГИБП — у 27 пациентов, причем 16 из них получали ГИБП в сочетании с БПВП. На момент включения в подгруппе 1 рентгенологические признаки коксита имелись у 6 больных (21%), в подгруппе 2 — у 3 (14%), в подгруппе 3 — у 10 (37%). За время наблюдения прогрессирование коксита отмечалось в 12 случаях (48%), а количество пациентов с суммарной стадией рентгенологического коксита (ssrK) ≥ 3 увеличилось с 4 до 40% ($p < 0,05$). К концу двухлетнего периода наблюдения в подгруппе НПВП+БПВП оставались только 8 пациентов из первоначально включенных 21. В данной подгруппе отмечалось достоверное снижение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ, $p < 0,05$), однако другой динамики не было. В подгруппе НПВП+ГИБП количество пациентов значительно увеличилось, с 27 до 44, 22 из них получали БПВП. При сравнительном анализе выявлено достоверное снижение значений *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS*-СРБ, СОЭ и СРБ ($p < 0,05$). В данной группе число пациентов с рентгенологическим кокситом существенно не увеличилось ($p > 0,05$).

Заключение. Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксСпА в сравнении со стандартной терапией НПВП, сульфасалазином, метотрексатом.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, коксит, терапия, НПВП, БПВП, иФНО α , МРТ, УЗИ, скорость прогрессирования

Для цитирования: Агафонова Е.М., Эрдес Ш. Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):587–593.

RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH COXITIS AND AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. THE EFFECT OF THERAPY ON THE PROGRESSION OF COXITIS. PART II

Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes

Coxitis is one of the most common causes of early disability in patients with axial spondyloarthritis (axSpA), but the therapy for this condition has not been developed.

Goal. to assess the effect of different treatment regimens on the manifestations of coxitis in patients with axSpA.

Material and methods. We analyzed 77 patients with axSpA (ASAS criteria 2009) (23 women and 54 men) followed for at least 2 years with clinical and/or instrumental signs of coxitis. Their average age was 30.8 ± 7.7 years with an average duration of illness of 74.0 ± 90.3 months. Positive for HLA-B27 were 72 (94%) patients. In all patients, the BASRI hip index was assessed for each HJ. The median values of laboratory indicators of inflammation of ESR and CRP were initially high (20.0 mm/h and 14.5 mg/l, respectively), but after 2 years the indicators decreased, including ESR to 8.0 mm/h, and CRP to 5.0 mg/l ($p < 0.05$), what we described in the first message. According to the study design, all patients in the group were divided into three subgroups. In the first subgroup, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were regularly taken in therapeutic doses. The second subgroup included patients who were regularly taking NSAIDs and synthetic basic anti-inflammatory drugs (DMARDs). In the third subgroup, patients were observed with a recommendation to take NSAIDs and regular administration of genetically engineered biological drugs (bDMARDs). In the absence of the effect of therapy and the presence of indications, patients of the studied subgroups were transferred to therapy, which included regular intake of NSAIDs and / or DMARDs in combination with bDMARDs.

Results: Baseline, 29 patients were included in the NSAID subgroup, 21 patients received combined therapy with DMARDs and NSAIDs, and 27 patients were treated with NSAIDs+bDMARDs, and 16 of them received them together with DMARDs. Initially, in subgroup 1, radiographic signs of coxitis were present in 6 patients (21%), in subgroup 2 — in 3 (14%), in subgroup 3 — in 10 (37%) patients. Progression of coxitis was noted in 12 (48%), and the number of patients with $\text{ssrK} \geq 3$ increased from 4 to 40% ($p < 0.05$). By the end of the 2-year follow-up period, only 8 patients out of the initially included 21 patients in the chronic DMARD subgroup continued to be followed up. In this subgroup, a significant decrease in laboratory parameters, such as ESR

and CRP ($p < 0.05$), was obtained, but no other differences were obtained. In the NSAIDs+bDMARDs subgroup, during the two-year follow-up, the number of patients increased significantly from 27 to 44, of which 22 received DMARDs. A comparative analysis revealed a significant decrease in BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, ESR and CRP ($p < 0.05$), in this group there was no significant increase in patients with x-ray coxitis ($p > 0.05$).

Conclusion: Therapy with bDMARDs preparations significantly reduces the rate of radiographic progression of coxitis in patients with axial spondyloarthritis in comparison with standard therapy (NSAIDs, sulfasalazine, methotrexate) of this disease.

Key words: axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, coxitis, MRI, ultrasound, rate of progression

For citation: Agafonova E.M., 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):587–593 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-587-593

Мнение о возможностях терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА) резко изменилось за последнее десятилетие. В конце XX века оно было довольно пессимистично и таким больным назначались в основном симптоматические средства. Ранее врачами-ревматологами предпринимались попытки направить прогрессирование болезни (анкилоз, образование синдесмофитов) таким образом, чтобы в итоге оно приводило к окостенению в более или менее физиологическом положении.

В 1978 г. в первом отечественном справочнике по ревматологии уже была предложена трехступенчатая схема лечения анкилозирующего спондилита (АС) (поликлиника — больница — санаторий). Впервые была введена концепция поддерживающей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), правда, только на несколько месяцев после снижения активности, а также для профилактики обострений [1].

В следующих ревматологических рекомендациях (1995, 1997 гг.) также признается основная роль НПВП в лечении заболевания (даже указывается на возможную роль НПВП в замедлении прогрессирования), подчеркивается неэффективность системного применения глюкокортикоидов (ГК) и впервые предложено назначать сульфасалазин (ССЗ) при периферических проявлениях болезни [1].

В последние десятилетия прошлого века терапия АС в основном включала использование НПВП, миорелаксантов и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также различных средств физического воздействия, в основном лечебной физкультуры и многих видов физиотерапии.

В конце XX века появился новый класс препаратов, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), клинический эффект которых при АС и других спондилоартритах был настолько выражен, что поначалу вызвал у ревматологов настоящую эйфорию [1].

Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR) и Международным обществом по изучению спондилоартритов (ASAS) в 2016 г. были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с аксСпА [2]. В отличие от предыдущих рекомендаций в них приводится описание тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксСпА. В них также отдельно подчеркивается роль лечебной физкультуры как метода лечения [3].

В 2017 г. на основании рекомендаций ASAS/EULAR [2] российской группой экспертов по лечению спондилоартритов разработаны российские рекомендации по лечению аксСпА [4]. В отличие от рекомендаций ASAS/EULAR в них рассматривается терапия рецидивирующего увеита и прогрессирующего коксита.

Однако эти пункты данного алгоритма вызывают вопросы. Как выявлять коксит? Какими инструментальными методами можно подтвердить этот диагноз?

Также немаловажное значение имеет отсутствие четкого определения прогрессирующего коксита при аксСпА.

Может ли недостаточная эффективность терапии иФНО α быть связана с относительно автономным развитием процессов воспаления и прогрессирования структурных изменений при коксите? Эффективна ли стандартная терапия в отношении коксита и может ли она влиять на динамику рентгенологических изменений тазобедренных суставов (ТБС)?

В настоящее время при АС препаратами первой линии являются НПВП. В лечении аксСпА НПВП имеют большее значение, чем при ревматоидном артрите или остеоартрите, где они считаются преимущественно симптоматическими средствами [5, 6]. Однако их эффективность при воспалении ТБС у пациентов с аксСпА до сих пор точно не определена.

При ревматических заболеваниях используются препараты с различным фармакологическим действием, способные подавлять развитие воспаления [7]. Золотым стандартом для лечения ряда заболеваний в ревматологии является метотрексат (МТ), который считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях [7]. Результаты различных исследований доказывают противовоспалительный и антидеструктивный эффект МТ при хронических артритах [8–10].

По данным Кохрановского обзора 2003 г., в котором анализировались результаты рандомизируемых контролируемых испытаний за период с 1966 по 2003 г., достоверно оценить эффективность МТ при СпА пока не удалось. Кроме того, небольшое число участников, а также использование низких доз МТ в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности при аксСпА [10].

Единичные клинические наблюдения показывают позитивное влияние МТ на синовит ТБС, однако эффект от его долгосрочного применения ни в одном из исследований не оценивался [11].

Имеется несколько работ по применению иФНО α для лечения коксита при АС. В одной из них представлены результаты наблюдения за 56 больными АС с кокситом, получавшими МТ в комбинации с этанерцептом [12]. Через год после начала терапии отмечалось выраженное улучшение по *Harris Hip Scale (HHS)*, *BASDAI*, *BASFI*, положительная динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ ($p < 0,001$ по всем параметрам). Однако данные инструментального исследования не представлены.

В работе F. Lian и соавт. [13] анализируются результаты лечения коксита у 92 пациентов с АС, которым назначался этанерцепт в сочетании с МТ. Авторы также наблюдали значительное улучшение по *HHS*, *BASDAI*, *BASFI*, СОЭ и СРБ после 12 месяцев терапии ($p < 0,05$ для всех параметров). При этом индекс *BASRI hip* (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index — Hip) не изменился. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ),

синовиальный выпот первоначально имелся в 93, а через год — в 13 ТБС [13]. Другие изменения, обнаруженные при МРТ, авторами не описаны.

Третья публикация содержала данные ретроспективного исследования, в котором анализировались клинические (*BASDAI*, *BASFI*) и рентгенологические (*BASRI hip*, средняя ширина суставной щели) показатели у 23 пациентов, получавших инфликсимаб в среднем $6,0 \pm 2,5$ года. За время лечения отмечалась положительная динамика индексов *BASDAI* и *BASFI*, а ширина щели сустава по *BASRI hip* не изменилась. Авторы предположили, что иФНО α способны сдерживать структурное прогрессирование коксита при АС, однако указали, что для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные исследования с периодом наблюдения ≥ 2 лет [14].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что мы до сих пор не имеем достоверной информации об эффективности стандартного лечения НПВП и иФНО α в отношении клинических проявлений коксита (боль, функция суставов), воспалительных изменений ТБС, выявляющихся при использовании различных методов визуализации, а также прогрессирования рентгенологических изменений.

Целью исследования являлась оценка влияния разных схем лечения (монотерапии НПВП, комбинации НПВП+БПВП, НПВП+БПВП+иФНО α) на проявления коксита у пациентов с аксСпА.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты лечения больных аксСпА, соответствующих критериям ASAS, 2009, имевших клинические и/или инструментальные признаки коксита и наблюдавшихся не менее 2 лет. Исходно и через 2 года после начала наблюдения пациенты прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая МРТ и рентгенографию ТБС. У всех определялся индекс *BASRI-hip* для каждого ТБС. Методы обследования, динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов, отдельных клинических и инструментальных проявлений описаны нами ранее [15]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

УЗИ ТБС проводили на аппарате MyLabTwice (ESAOTE, Италия; датчик с частотой 13 МГц). Наличие выпота в полости сустава считали признаком коксита при расхождении между сигналами от капсулы сустава до внутренней части шейки бедренной кости (ШКР) > 7 мм [16].

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [17]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта — ревматолог и рентгенолог. Для определения тяжести рентгенологических признаков поражения ТБС использовали индекс *BASRI-hip* [17]. Ранее нами был разработан показатель для оценки прогрессирования поражения ТБС [18] — суммарная стадия рентгенологического коксита (сскР), которая рассчитывалась исходно и каждые 12 месяцев наблюдения путем определения суммы стадий коксита по индексу *BASRI-hip* в левом и правом ТБС [18]. В свою очередь, для вычисления скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за

год применялась следующая формула: $\text{Ск-прК} = (\text{сскР } 2 - \text{сскР } 1) / \text{период наблюдения (годы)}$, где: Ск-прК — скорость прогрессирования рентгенологических проявлений коксита, сскР 1 — исходное значение сскР, сскР 2 — конечное значение сскР.

Согласно дизайну исследования все пациенты были разделены на три подгруппы в зависимости от терапии, которую они получали на момент начала лечения. В первой подгруппе проводилась монотерапия НПВП, во второй — НПВП+БПВП (большинство получали ССЗ, а один пациент — комбинацию ССЗ+МТ). Больные третьей подгруппы получали НПВП+ГИБП (иФНО α). Чаше применялся голимумаб, реже — инфликсимаб и адалимумаб. При отсутствии эффекта от терапии и наличии показаний пациентам исследуемых подгрупп назначались НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП (подгруппа 4).

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану, минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки значимости различий между анализируемыми группами применялся U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Включено 77 больных (23 женщины, 54 мужчины). Их средний возраст составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. 72 (94%) больных были позитивны по HLA-B27. Медианы значений лабораторных показателей активности воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) — исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно). Спустя 2 года они снизились: СОЭ — до 8,0 мм/ч, СРБ — до 5,0 мг/л ($p < 0,05$). Медиана значений индекса *BASDAI* также снизилась за 2 года с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Среднее значение индекса *ASDAS-СРБ* за время наблюдения уменьшилось с $3,1 \pm 1,1$ до $1,94 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Отмечено также уменьшение выраженности боли в ТБС. На момент включения она выявлена у 66 из 77 (86%), а через 2 года — у 48 (62%) пациентов ($p < 0,05$). На момент включения в исследование периферический артрит имели 75% из 77 больных, а через 2 года — только около 39% ($p < 0,05$). Функциональный индекс (*BASFI*) исходно составлял 3,3, а спустя 2 года снизился до 1,3 ($p < 0,05$).

Исходно монотерапию НПВП (подгруппа 1) получали 29, комбинированную терапию БПВП и НПВП (подгруппа 2) — 21, а НПВП+ГИБП (подгруппа 3) — 27 пациентов, причем 16 из них получали эти препараты совместно с БПВП. Исходно в подгруппе 1 рентгенологические признаки коксита имелись у шести (21%), в подгруппе 2 — у трех (14%), в подгруппе 3 — у десяти (37%) больных. Признаки коксита при МРТ в первой подгруппе были выявлены у 28 (97%), во второй — у 20 (95%), в третьей — у 27 (100%) пациентов. При УЗИ соответственно у 20 (69%), 16 (76%) и 24 (89%) пациентов.

При включении в исследование группы пациентов не различались по значениям СОЭ, СРБ, *BASDAI*, *ASDAS-СРБ*, количеству больных с сскР ≥ 3 , признакам коксита, выявленным при МРТ, и значениям ШКР.

К концу двухлетнего периода наблюдения 25 пациентов подгруппы 1 продолжали принимать НПВП, а четверым назначен ГИБП. Прогрессирование коксита по данным рентгенографии ТБС отмечалось в 12 (48%) случаях, а количество пациентов с $\text{срК} \geq 3$ увеличилось с 4 до 40% ($p < 0,05$). В таблице 1 представлены основные показатели подгруппы 1 в начале наблюдения и через два года.

Следует отметить, что количество больных с признаками коксита по данным МРТ в этой подгруппе значительно снизилось ($p < 0,05$). Также на фоне проводимой терапии число пациентов с высокой активностью болезни снизилось с 53 до 40% ($p > 0,05$). Отмечалось также уменьшение клинических показателей активности, однако эта динамика не достигала статистической значимости.

Таблица 1. Результаты монотерапии НПВП, $n=25$

Параметр	Исходно	Через два года	p
$\text{срК} \geq 3$, n (%)	1 (4)	10 (40)	$< 0,05$
Коксит по данным МРТ, n (%)	25 (100)	15 (60)	$< 0,05$
Остеит, n (%)	5 (20)	5 (20)	$> 0,05$
Синозит, n (%)	25 (100)	13 (52)	$< 0,05$
ШКР, мм, Ме [25; 75 перцентили]	6,8 [5,9; 7,2]	6,2 [5,6; 7,8]	$> 0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили]	5,2 [1,5; 12,8]	5,4 [0,9; 18,5]	$> 0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25; 75 перцентили]	12,0 [5,0; 8,0]	10 [4,0; 26,3]	$> 0,05$
ASDAS-СРБ, Ме [25; 75 перцентили]	2,4 [2,0; 2,8]	2,0 [1,1; 2,3]	$> 0,05$
BASDAI > 4 , n (%)	16 (53)	10 (40)	$> 0,05$
BASDAI, Ме [25; 75 перцентили]	3,2 [2,0; 4,4]	2,2 [1,4; 4,2]	$> 0,05$
BASFI, Ме [25; 75 перцентили]	1,0 [0,2; 1,7]	0,8 [0,2; 2,8]	$> 0,05$
Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25; 75 перцентили]	3,0 [1,0; 4,5]	1,0 [0; 3,5]	$> 0,05$

К концу двухлетнего периода наблюдения в подгруппе НПВП+БПВП только восемь пациентов из 21 продолжали эту терапию, 13 добавлены иФНОα и они включены в подгруппу 4. Прогрессирование коксита отмечалось у 6 (75%) больных, а количество пациентов с $\text{срК} \geq 3$ увеличилось с 25 до 38% ($p > 0,05$). В подгруппе НПВП+БПВП отмечалось значимое снижение СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$), однако другие параметры существенно не менялись (табл. 2). В подгруппе 2 количество пациентов с высокой активностью болезни по BASDAI (> 4), несколько уменьшилось, как и в подгруппе 1, однако незначимо.

Таблица 2. Результаты комбинированной терапии НПВП+БПВП, $n=8$

Параметр	Исходно	Через два года	p
$\text{срК} \geq 3$, n (%)	2 (25)	3 (38)	$> 0,05$
Коксит по данным МРТ, n (%)	8 (100)	6 (75)	$> 0,05$
ШКР, мм, Ме [25; 75 перцентили]	7,7 [7,4; 9,2]	7,9 [6,7; 7,8]	$> 0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили]	12,3 [7,7; 22,1]	2,0 [1,2; 5,0]	$< 0,05$
СОЭ, мм/час Ме [25; 75 перцентили]	15 [14,2; 26,3]	6,5 [6,0; 8,5]	$< 0,05$

Параметр	Исходно	Через два года	p
ASDAS-СРБ, Ме [25; 75 перцентили]	3,2 [1,7; 3,6]	3,2 [2,1; 4,2]	$> 0,05$
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n (%)	5 (63)	5 (63)	$> 0,05$
Ремиссия (ASDAS-СРБ $< 1,3$), n (%)	1 (13)	3 (38)	$> 0,05$
BASDAI, Ме [25; 75 перцентили]	4,9 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,6]	$> 0,05$
BASDAI > 4 , n (%)	5 (63)	3 (38)	$> 0,05$
BASFI, Ме [25; 75 перцентили]	2,2 [0,8; 4,5]	2,4 [0,9; 2,9]	$> 0,05$
Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25; 75 перцентили]	4 [2; 5]	4 [2; 5]	$> 0,05$

В подгруппе НПВП+ГИБП в ходе двухлетнего наблюдения (табл. 3) прогрессирование коксита отмечалось у 12 (44%) больных, а количество пациентов с $\text{срК} \geq 3$ увеличилось с 37 до 67% ($p \geq 0,05$). Выявлено достоверное снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$). Количество пациентов с признаками активного коксита по данным МРТ тоже снизилось ($p < 0,05$), а число пациентов с рентгенологическими признаками коксита существенно не увеличилось ($p > 0,05$).

Таблица 3. Результаты комбинированной терапии НПВП+ГИБП, $n=27$

Параметр	Исходно	Через два года	p
$\text{срК} \geq 3$, n (%)	10 (37)	18 (67)	$> 0,05$
Коксит по данным МРТ, n (%)	27 (100)	19 (70)	$< 0,05$
ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,9 [7,0; 8,2]	7,2 [6,1; 8,3]	$< 0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,7 [8,4; 56,0]	6,0 [1,0; 17,3]	$< 0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [15,0; 38,0]	15,0 [5,0; 35,2]	$< 0,05$
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,4; 4,7]	2,0 [1,0; 2,4]	$< 0,05$
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n (%)	22 (82)	12 (44)	$< 0,05$
Ремиссия (ASDAS-СРБ $< 1,3$), n (%)	3 (11)	9 (33)	$< 0,05$
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [4,2; 6,9]	2,2 [2,0; 3,7]	$< 0,05$
BASDAI > 4 , n (%)	22 (82)	3 (11)	$< 0,05$
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 6,5]	1,9 [0,9; 2,9]	$< 0,05$
Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 6,0]	2,5 [0; 4,0]	$< 0,05$

В группе больных, которым был добавлен к лечению ГИБП (табл. 4), прогрессирование коксита отмечалось в 13 (76,5%) случаях, а количество пациентов с $\text{срК} \geq 3$ увеличилось с 24 до 100% ($p < 0,05$). На момент включения все больные имели высокую активность заболевания. На фоне лечения наблюдалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p < 0,05$). Следует также отметить, что количество пациентов с активным кокситом по данным МРТ несколько снизилось ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика основных показателей в группе больных, которым был добавлен к лечению ГИБП, $n=17$

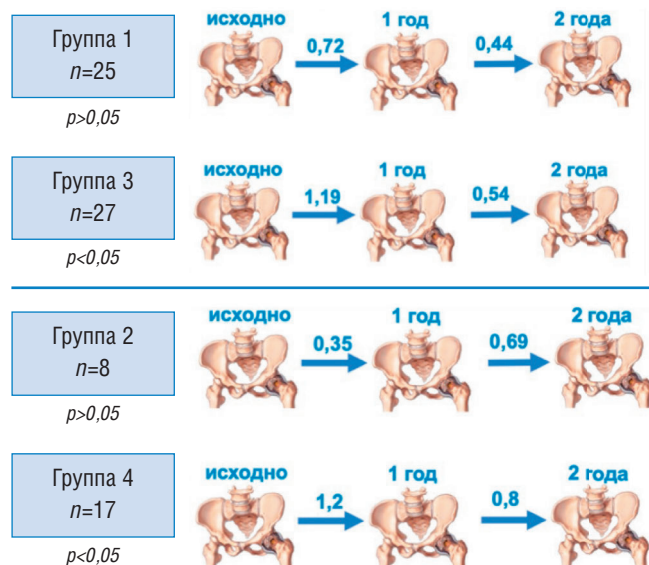
Параметр	Исходно	Через два года	p
ССРК ≥ 3 , n (%)	4 (24)	17 (100)	$<0,05$
Коксит по данным МРТ, n (%)	17 (100)	14 (82)	$>0,05$
ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,2 [6,4; 8,0]	7,2 [6,3; 9,6]	$>0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,7 [8,4; 51,6]	8,0 [4,0; 18,9]	$<0,05$
СОЭ, мм/час, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,0 [10,0; 46,0]	15,0 [6,5; 20,0]	$<0,05$
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,6; 4,5]	2,4 [1,0; 2,4]	$<0,05$
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n (%)	17 (100)	7 (41)	$<0,05$
Ремиссия (ASDAS-СРБ $<1,3$), n (%)	0	5 (29)	$<0,05$
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,35 [3,5; 7,0]	2,2 [1,5; 5,0]	$<0,05$
BASDAI >4 , n (%)	17 (100)	6 (35)	$<0,05$
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [0,9; 5,9]	2,8 [0,7; 2,8]	$<0,05$
Боль в ТБС по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 8,0]	2,0 [0; 4,0]	$<0,05$

В группе НПВП после двух лет наблюдения медиана ссрК увеличилась на 3, в группе НПВП+БПВП — на 3,5, а в группе НПВП+ГИБП — на 2 балла (табл. 5). Значимое повышение ссрК наблюдалось в группе 4, где ее медиана увеличилась с 2 до 4 ($p<0,05$).

Таблица 5. Динамика ссрК, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Группа	Исходно	Через два года	p
1 ($n=25$)	0 [0; 2]	3 [0; 3]	$>0,05$
2 ($n=8$)	0 [0; 3,25]	3,50 [1,75; 4,25]	$>0,05$
3 ($n=27$)	2 [0; 4]	4 [2; 4]	$>0,05$
4 ($n=17$)	2 [2; 4]	4 [4; 4]	$<0,05$

Динамика рентгенологического прогрессирования коксита

**Рис. 1.** Динамика скорости рентгенологического прогрессирования коксита

В группе 1 медиана Ск-прК в первый год наблюдения — 0,72, а во второй год — 0,44 балла/год ($p>0,05$, рис. 1), в группе 2 — 0,35 и 0,69 балла/год ($p>0,05$), в группе 3 — 1,19 и 0,54 балла/год ($p<0,05$), в группе 4 — 1,2 и 0,8 балла/год ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, терапия препаратами иФНО α достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксСпА в сравнении со стандартной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат) данного заболевания.

Обсуждение

Лечение коксита до сих пор остается сложной задачей. Большинство БПВП неэффективны при коксите или оказывают влияние только на отдельные его проявления [19]. МТ считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний [20]. По данным ряда работ, применение МТ не оказывало существенного воздействия на периферический артрит при АС [4]. В то же время результаты других исследований показали, что МТ может в значительной степени и относительно быстро уменьшать количество рецидивов артрита и увеита [21]. В нашем исследовании эффективность БПВП также не была доказана. К сожалению, изучению эффективности ГИБП при АС с кокситом посвящено мало работ. В большинстве из них была зафиксирована положительная динамика не только индексов активности, но и функциональных тестов, что нашло подтверждение и в настоящей работе. Так, в недавно проведенном многоцентровом исследовании эффективности голимумаба (Go-Cox) в лечении коксита было показано улучшение функциональных возможностей пациентов, оцениваемых по индексам BASFI и BASMI, а также снижение активности АС по BASDAI [22].

В китайском исследовании, кроме того, было показано, что у пациентов с кокситом на фоне терапии ГИБП [23] уже через 13 недель значительно уменьшается внутрисуставной выпот и значимо уменьшается гиперплазия синовиальной оболочки, что было подтверждено и в нашем исследовании.

Полученные нами данные об эффективности БПВП и ГИБП при АС требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНО α дает достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС по данным МРТ, что не отмечено при рентгенологическом обследовании. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в группе 4, несмотря на применение комбинированной терапии, связана с длительностью течения коксита и плохим контролем активности заболевания в дебюте. Можно предположить, что так называемое окно возможностей было упущено, тогда как при своевременно начатой терапии ГИБП необратимые изменения в ТБС не возникают. Таким образом, в дальнейшем необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с целью получения достоверных данных о влиянии на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

Вывод

Терапия иФНО α позволяет замедлить скорость прогрессирования коксита и обеспечивает низкую активность болезни у пациентов с аксСпА.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы 1021051503111-9 РК 122040400031-5 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):686–695 [Erdes SF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686–695 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Эрдес ШФ. Стратегия «Лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):251–253. [Erdes SF. “Treat-to-target” (t2t) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251–253 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-251-253
4. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization «the association of rheumatology of russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-474-484
5. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol*. 1976;5(1):60–64.
6. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–1765. doi: 10.1002/art.21054
7. Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.)].
8. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *Русский медицинский журнал*. 2000;9:372–376. [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2000;9:372–376 (In Russ.)].
9. Chen J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004524.pub4/epdf/abstract> (Date accessed: 2020).
10. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):129–138. doi: 10.1093/rheumatology/kei171
11. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):452–455. [Dubinina TV, Demina AB, Erdes SF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: are there prospects? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):452–455 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455
12. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):531–532. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023
13. Konsta M, Sfrikakis PP, Bournia VK, et al. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1229–1232. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x
14. Li J, Wang X, Han Z, et al. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):510–515. doi: 10.1177/0394632016656013
15. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):38–44. [Agafonova EM, Erdes S. Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):38–44 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-38-44
16. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес 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 SF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–422 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
17. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175–181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
18. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):716–721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716–721 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721
19. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ, Румянцева ОАС-мирнов АВ, Пушкова ОВ, Эрдес ШФ. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита

- у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):56–63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, Rummyantseva OA, Smirnov AV, Pushkova OV, Erdes SF. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56–63 (In Russ)].
20. 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
 21. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):43–48. [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43–48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
 22. Эрдес 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):307–311 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-307-311
 23. Li J, Wang X, Han Z, et al. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):510–515. doi: 10.1177/0394632016656013

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

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