

Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии

Румянцева Д.Г., Подряднова М.В., Румянцева О.А., Урумова М.М., Эрдес Ш.

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

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

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева; rumyantseva01@gmail.com

Contact: Daria Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

Поступила 20.01.2020

В настоящее время в ревматологии накапливается все больше данных о факторах, влияющих на эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и не существует общепринятого алгоритма ведения пациентов с резистентностью к стандартной терапии. Представлено описание трех пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2011–2019 гг. У всех больных отмечалось тяжелое течение АС с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием внесуставных проявлений и неэффективностью трех и более ГИБП. Всех пациентов объединяют следующие признаки: мужской пол, ранний дебют заболевания, высокая клинико-лабораторная активность и наличие внесуставных проявлений, таких как увеит и псориаз.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; высокая активность; неэффективность генно-инженерных биологических препаратов.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Подряднова МВ, Румянцева ОА и др. Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):233–237.

THE SEVERE COURSE OF DRUG THERAPY-RESISTANT ANKYLOSING SPONDYLITIS Rumyantseva D.G., Podryadnova M.V., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Erdes Sh.

At present, there is more and more evidence in rheumatology on the factors influencing the efficacy of biological agents (BAs), and there is no generally accepted algorithm for managing patients resistant to standard therapy. The paper describes three patients with ankylosing spondylitis (AS) who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2011–2019. All the patients showed a severe course of AS of high clinical and laboratory activities, extra-articular manifestations, and inefficacy of three or more BAs. All the patients share the following symptoms: male gender, early onset of disease, high clinical and laboratory activities, and extra-articular manifestations, such as uveitis and psoriasis.

Keywords: ankylosing spondylitis; biological agents; high activity; inefficacy of biological agents.

For reference: Rumyantseva DG, Podryadnova MV, Rumyantseva OA, et al. The severe course of drug therapy-resistant ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020,58(2):233–237 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-233-237

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС относится к числу аксиальных СпА (аксСпА), наряду с нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА). Главная цель лечения больных аксСпА — максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения функции и социальной активности [2]. На рис. 1 представлен алгоритм медикаментозной терапии пациентов с аксСпА, основанный на рекомендациях Международного общества по изучению спондилоартритов и Европейской антиревматической лиги (ASAS/EULAR) 2016 г. [2]. При неэффективности стандартной терапии, включающей, как правило, немедикаментозные методы лечения и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и сохраняющейся

высокой активности заболевания пациентам с АС показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При наличии периферического артрита могут использоваться локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) и сульфасалазин.

В настоящее время для лечения АС применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α): инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) — ингибитор интерлейкина 17А (иИЛ17А) секукинумаб.

Поскольку ГИБП обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать неблагоприятные реакции, их назначение обязательно должно быть связано с объективными показателями активности АС и являться совместным решением врача и пациента. Предикторами хорошего ответа на терапию иФНО α считаются повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [3] и проявления остеоита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4, 5]. Кроме того, пациенты с повышенным значением ASDAS-СРБ лучше отвечают на терапию иФНО α , чем больные с высоким значением BASDAI [6]. Также предик-

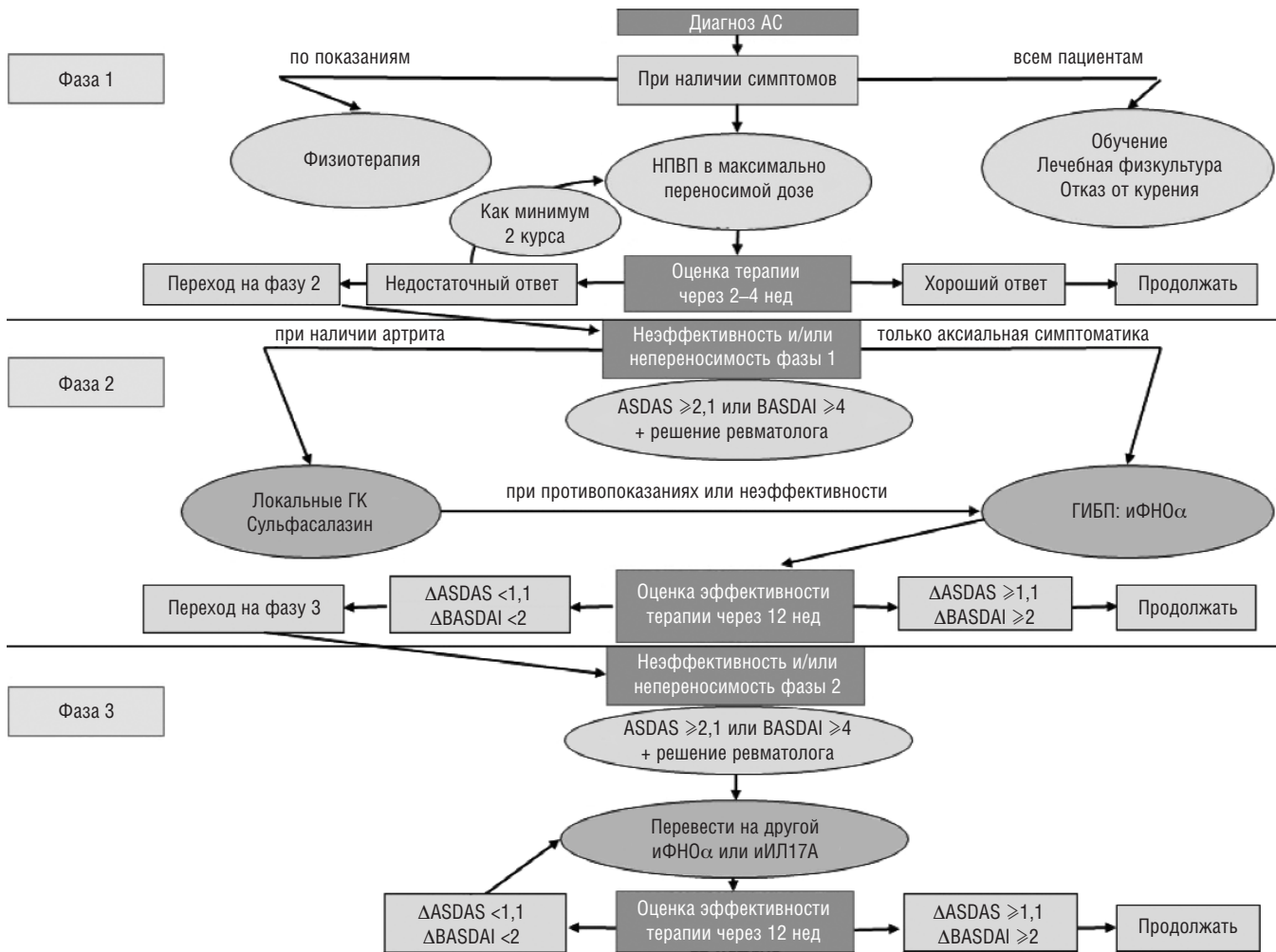


Рис. 1. Рекомендации ASAS/EULAR 2016 г. по ведению пациентов с АС [2]

торами хорошего ответа считаются позитивность по HLA-B27, небольшая длительность болезни, наличие периферического артрита и отсутствие предшествующего применения иФНОα [7, 8].

АС представляет собой мультифакториальное заболевание, его клиническая картина весьма разнообразна и, помимо поражения опорно-двигательной системы, включает внесуставные проявления (поражение глаз в виде увеита, воспалительные заболевания кишечника, псориаз кожи и ногтей, IgA-нефропатию, нарушение ритма сердца). Течение АС весьма вариабельно и требует индивидуального подхода к терапии у каждого пациента. Зачастую АС характеризуется очень высокой активностью, быстрым прогрессированием болезни и плохим ответом на ГИБП.

Крупный датский регистр DANBIO включает более 1400 пациентов с АС, получающих иФНОα в реальной клинической практике. После инициации терапии иФНОα 30% больных нуждались в назначении второго и 10% – третьего препарата данной группы [9]. Главной причиной смены ГИБП была его неэффективность (56%) [9]. В швейцарской когорте аксСпА (n=632) эффективность второго иФНОα была значительно ниже у пациентов, которые отменили первый иФНОα в связи с его первичной неэффективностью, чем у тех, кто отменил его из-за вторичной неэффективности [10].

В настоящее время в ревматологии накапливается все больше данных о факторах, влияющих на эффективность ГИБП. Так, среди больных АС, сменивших первый иФНОα, было больше женщин, отмечались меньшая длительность болезни и более высокие индексы BASDAI и BASFI на момент назначения первого препарата, чем у пациентов, продолжающих применение первого иФНОα [9]. Предикторами неэффективности иФНОα у пациентов со СпА являлись женский пол, исходно высокое значение BASFI, а также наличие гена *CHUK rs11591741 GG* [11].

В 2011–2019 гг. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались три пациента с АС, резистентных к медикаментозной терапии. Приводим клинические наблюдения.

Пациент С., 45 лет, диагноз: «АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия, с внеаксиальными (коксит, артрит) и внесуставными проявлениями (OU – хронический, вялотекущий увеит, OS – послеоперационная афакия; псориаз), активность высокая, функциональный класс (ФК) 3». Дебют заболевания с 15 лет (1990) с артрита мелких суставов кистей и стоп. Наблюдался по месту жительства с диагнозом ревматоидный артрит, принимал индометацин 150 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут в течение 2 мес. В 1992 г. появились боли воспалительного ритма в области КПС, в грудном отделе позвоночника (ГОП). В 1993 г. впервые развился острый увеит слева, выполнялись локальные инъекции ГК с эффек-

том. С 1995 г. отмечались боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП), на рентгенограммах костей таза выявлен двусторонний сакроилиит 2-й стадии по Келлгеру, в связи с чем по месту жительства установлен диагноз СпА. В 2004 г. впервые обнаружен псориаз на волосистой части головы и в области локтевого сгиба слева. До 2010 г. состояние удовлетворительное, боль в позвоночнике купировалась приемом НПВП по требованию. Ухудшение состояния с мая 2010 г., когда отмечалось усиление болей воспалительного ритма в ГОП и шейном отделе позвоночника (ШОП). Прием НПВП сопровождался диареей, болью в животе. В апреле 2011 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР, где ему был назначен сульфасалазин 2 г/сут и в связи с высокой активностью заболевания, наличием факторов неблагоприятного прогноза [увеит, двусторонний коксит 2-й стадии (BASRI-hip) по данным рентгенографии костей таза и ультразвукового исследования тазобедренных суставов (ТБС)] и непереносимостью НПВП начато лечение ИНФ. После его отмены получал последовательно четыре иФНОα, которые были отменены в связи со вторичной неэффективностью (табл. 1). В марте 2012 г. — рецидив увеита. С июля 2017 г. назначен метотрексат 10 мг/нед (отменил самостоятельно через 2 мес из-за неэффективности), НПВП (вольтарен 100 мг/сут). В октябре 2017 г. в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца в связи с осложнением переднего увеита левого глаза выполнена операция — модифицированная синустрабекулэктомия, задняя трепанация склеры, назначены ГК в каплях и инъекциях. На фоне частого локального введения ГК в связи с рецидивами увеита развилась вторичная глаукома и катаракта. В январе 2018 г. начата терапия циклоспорином 200 мг/сут. В марте 2019 г. усилилась боль воспалительного ритма в ШОП и ГОП, боль в области ТБС, в связи с чем госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Объективно при поступлении: псориазическая бляшка диаметром 0,5 см в области левого локтевого сустава. Боль при пальпации остистых отростков ШОП и ГОП. Ограничение отведения ТБС. Болезненность при пальпации в области большого вертела справа. Ротация ШОП по 65° в обе стороны, расстояние козелок—стена — 13 см, экскурсия грудной клетки (ЭГК) — 4 см, модифицированный тест Шобера — 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе справа — 12 см, слева — 11 см, расстояние между лодыжками — 98 см. BASDAI — 4,2, ASDAS-СРБ — 2,2, BASFI — 2,6. В анализах крови: СОЭ — 11 мм/ч, СРБ — 0,7 мг/л. По данным рентгенографии костей таза двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгеру, двусторонний коксит 2-й стадии по BASRI-hip (рис. 2).

Решением консилиума рекомендовано продолжить прием циклоспорина 200 мг/сут. При неэффективности проводимой терапии целесообразно начать лечение секукинумабом в дозе 150 мг/мес.

Пациент Р., 43 лет, поступил во 2-е ревматологическое отделение в августе 2018 г. с диагнозом «АС, поздняя стадия (анкилоз КПС, синдесмофиты во всех отделах позвоночника), активность высокая, с внеаксиальными (артрит, энтезиты) и внесуставными проявлениями (псориазическое поражение ногтей, кожи ладоней). ФК 3. Состояние после эндопротезирования ТБС». Болеет с 20 лет. Начало заболевания с боли воспалительного ритма в ПОП, далее — присоединение рецидивирующего артрита коленных, лучезапястных суставов, дистальных межфаланговых суставов кистей. Диагноз АС установлен по месту жительства в 2001 г., принимал различные группы НПВП в терапевтических дозах с постепенной потерей эффекта, сульфасалазин 2 г/сут в течение 1 года, который был отменен в связи с непереносимостью (тошнота) и неэффективностью, плаквенил 200 мг/сут в течение 6 мес (отменен в связи с неэффективностью), метотрексат по 10 мг/нед, который принимал по 2017 г. (повышение дозы >10 мг/нед сопровождалось тошнотой; отмена препарата в связи с неэффективностью). Ежегодно проводились неоднократные внутрисуставные и паравerteбральные введения ГК. С 2006 г. в связи с высокой активностью АС и неэффективностью предшествовавшей терапии пациенту назначен ИНФ в дозе 5 мг/кг — 500 мг каждые 8 нед с хорошим эффектом. Однако по месту жительства периодически в связи с хорошим клиническим эффектом снижали дозу до 300 мг (табл. 2). В январе 2015 г. проведено тотальное эндопротезирование левого, в декабре 2015 г. — правого ТБС. С января 2017 г. переведен на биоаналог ИНФ («Фламмегис») в дозе 500 мг, после чего обострения стали возникать каждую 3-ю неделю после инфузии, далее препарат был отменен. В августе 2017 г. была инициирована терапия АДА 40 мг п/к, однако эффекта по истечении 12 нед достигнуто не было, препарат был отменен. С сентября 2017 г. усиление боли воспалительного ритма в ПОП, рецидив артрита коленных, плечевых, лучезапястных, голеностопных суставов, повышение СОЭ до 53 мм/ч, уровня СРБ до 192 мг/мл. В ноябре 2017 г. переведен на ГМБ 50 мг/мес, эффект которого сохранялся до марта 2018 г. (в июле 2018 г. была введена двойная доза ГМБ — 100 мг, что также не дало эффекта), далее вновь усиление боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, повышение уровня СРБ до 384 мг/л, СОЭ — до 96 мм/ч, в связи с чем препарат отменен.

При поступлении объективно: псориазические высыпания на коже ладоней, ониходистрофия ногтей пальцев кистей, артрит левого коленного сустава, сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти, сгибательная контрактура правого лучезапястного сустава (50° при сгибании), ограничение открывания рта. Выраженный грудной кифоз, боль при



Рис. 2. Рентгенография костей таза пациента С.: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгеру, двусторонний коксит 2-й стадии по BASRI-hip

Таблица 1 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента С.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены	Причины отмены
ИНФ	300 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Апрель 2011 г.	Апрель 2013 г.	Вторичная неэффективность
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Апрель 2013 г.	Июль 2014 г.	То же
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед	Июль 2014 г.	Июль 2015 г.	« «
ЭТЦ	50 мг п/к 1 раз в неделю	Август 2015 г.	Июнь 2017 г.	« «
ЦЗП	400 мг п/к 1 раз в 4 нед	Июль 2017 г.	Апрель 2018 г.	« «

Примечание. в/в — внутривенно, п/к — подкожно.

перкуссии остистых отростков ГОП и ПОП. Отсутствует ротация ШОП в обе стороны, расстояние козелок–стена – 28 см, ЭГК – 1 см, модифицированный тест Шобера – 1 см, боковые наклоны в ПОП в обе стороны – 0,5 см, расстояние между лодыжками – 90 см. BASDAI – 7,2, ASDAS-СРБ – 5,6, BASFI – 9,4. В анализах крови: Hb – 98 г/л, СОЭ 60 мм/ч, СРБ – 126 мг/л. По данным компьютерной томографии (КТ) – анкилоз ГОП (рис. 3).

Решением консилиума инициирована терапия иИЛ17А – секукинумабом в дозе 150 мг п/к по схеме, однако в связи с наличием подтвержденного дерматологом псориаза кожи и ногтей решено увеличить дозу до 300 мг п/к. На фоне данной терапии были купированы боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника и артрит, отмечалось уменьшение выраженности псориаза кожи, ногтей и снижение острофазовых показателей воспаления.

Пациент А., 31 года, неоднократно проходил стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Kellgren, множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в ШОП), с внекостальными (коксит, артрит, энтезит) и внесуставными проявлениями (рецидивирующий увеит), активность высокая, ФК 2». Дебют заболевания в 12 лет (2000) с коксита слева, затем – присоединение артрита правого голеностопного, правого коленного суставов. Наблюдался по месту жительства с диагнозом «реактивный артрит», был назначен курс антибиотиков пенициллинового ряда (бициллин 5) и цефалоспорины (цефазолин), НПВП при болях. В 2001 г. помимо олигоартрита суставов нижних и верхних конечностей возникла боль воспалительного ритма в ШОП, отмечались высокая лабораторная активность, анемия, появились паховый лимфаденит, лихорадка. Назначены метотрексат в дозе 15 мг/нед и НПВП, которые принимал регулярно в течение 2 лет. В 2003 г. в связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания к терапии добавлен циклоспорин 200 мг/сут и преднизолон 10 мг/сут, которые пациент принимал в течение 6 мес без эффекта. Далее присоединились боль и ограничение движений в ПОП и ГОП, рецидивировал артрит локтевых и коленных суставов с формированием сгибательных контрактур, артрит височно-нижнечелюстных суставов с ограничением открывания рта, отмечалось ограничение движений в ТБС и плечевых суставах. С 2006 г. впервые возник рецидивирующий увеит обоих глаз (по 2–5 обострений в год), требующий локальной терапии ГК, на фоне чего развились кушингоид, осложненная катаракта. В декабре 2008 г. инициирована терапия ИНФ в дозе 400 мг по

схеме (табл. 3). В течение первого года лечения эффект препарата был хороший, с 2010 г. отмечалось сокращение продолжительности улучшения до 4 нед, в связи с чем было рекомендовано проведение инфузий в полной дозе с интервалом 4–6 нед. Одновременно пациент продолжал регулярно принимать НПВП (диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). Однако на фоне терапии беспокоили постоянные рецидивы увеита, требующие локальной терапии ГК. В октябре 2013 г. в связи с полной потерей эффекта ИНФ пациент последовательно принимал четыре иФНОα и секукинумаб с развитием вторичной неэффективности, в связи с чем ГИБП были отменены. Также решением консилиума был назначен тофацитиниб 10 мг/сут в связи с высокой активностью заболевания, однако положительного эффекта достигнуто не было. С ноября 2016 г. увеит не рецидивировал, затем в связи с обострениями увеита амбулаторно проводилась локальная терапия ГК с временным положительным эффектом. В марте 2018 г. пациент госпитализирован.

При поступлении объективно: выражен шейно-грудной кифоз, боль при перкуссии остистых отростков всех отделов позвоночника. Ограничение движения во всех отделах позвоночника. Ограничение открывания рта. Сгибательная контрактура локтевых суставов. Дефильтрация коленных суставов за счет экссудативно-пролиферативных явлений. Ограничение отведения ТБС. Ротация ШОП в обе стороны – 30°, расстояние козелок–стена – 20 см, ЭГК – 2 см, модифицированный тест Шобера – 2 см, боковые наклоны в поясничном отделе справа – 7 см, слева – 8 см, расстояние между лодыжками – 52 см. BASDAI – 8,3, ASDAS-СРБ – 3,8, BASFI – 9,1. В анализах крови: Hb – 89 г/л, СОЭ – 140 мм/ч, уровень СРБ – 172 мг/л. По данным рентгенографии костей таза: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрену, двусторонний коксит 4-й стадии по BASRI-hip (рис. 4).

Решением консилиума начата терапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (560 мг) по схеме с хорошим эффектом. Через 2 мес в анализах крови: Hb – 124 г/л, СОЭ – 36 мм/ч, СРБ – 57,9 мг/л.

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют тяжелое течение АС с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием внесуставных проявлений и неэффективностью трех и более ГИБП. В настоящее время нет общепринятого алгоритма ведения пациентов с резистентностью к стандартной терапии. Под первичной неэффективностью ГИБП понимают отсутствие критериев ответа в среднем через 12 нед после начала лечения, а под вторичной неэффективностью – изначальное снижение активно-

Таблица 2 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента Р.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены/продолжает	Причины отмены
ИНФ	500 мг – 300 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Февраль 2006 г.	Январь 2017 г.	Хороший эффект
ИНФ (биоаналог)	500 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Январь 2017 г.	Июль 2017 г.	Первичная неэффективность
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Август 2017 г.	Ноябрь 2017 г.	То же
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед (однократно 100 мг)	Ноябрь 2017 г.	Март 2018 г.	Вторичная неэффективность
Секукинумаб	150 мг п/к 1 раз в 4 нед	Август 2018 г.	Ноябрь 2018 г.	Недостаточная эффективность
Секукинумаб	300 мг п/к 1 раз в 4 нед	Ноябрь 2018 г.	По настоящее время	Хороший эффект



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента П.: анкилоз ГОП

Таблица 3 Период приема и причины отмены ГИБП у пациента А.

ГИБП	Доза, режим приема	Дата назначения	Дата отмены/продолжает	Причины отмены
ИНФ	400 мг в/в капельно 1 раз в 8 нед	Декабрь 2008 г.	Октябрь 2013 г.	Вторичная неэффективность
ЭТЦ	50 мг п/к 1 раз в неделю	Ноябрь 2013 г.	Декабрь 2014 г.	То же
АДА	40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Декабрь 2014 г.	Июль 2016 г.	« «
ГЛМ	50 мг п/к 1 раз в 4 нед	Ноябрь 2016 г.	Февраль 2017 г.	« «
Секукинумаб	150 мг п/к 1 раз в 4 нед	Март 2017 г.	Июль 2017 г.	« «
ЦЗП	400 мг п/к 1 раз в 4 нед	Август 2017 г.	Февраль 2018 г.	« «
Тофацитиниб	10 мг/сут	Март 2018 г.	Май 2018 г.	Первичная неэффективность
Тоцилизумаб	560 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед	Апрель 2019 г.	По настоящее время	Хороший эффект



Рис. 4. Рентгенограмма костей таза пациента А.: двусторонний сакроилиит 4-й стадии по Келлгрэну, двусторонний коксит 4-й стадии по BASRI-hip

сти заболевания на фоне приема препарата и дальнейшую потерю эффекта.

Известно, что ряд ГИБП обладают иммуногенностью, т. е. в крови пациентов с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит и АС, вырабатываются нейтрализующие антитела (НА) к моноклональным антителам (МАТ), в частности к иФНО α [12]. НА участвуют в формировании иммунных комплексов, которые выводят МАТ из организма человека, снижая эффективность препарата [12, 13]. Есть данные, подтверждающие наличие НА в сыворотках больных при лечении ИНФ и АДА [14]. В то же время при использовании ЭТЦ, т. е. гибридных МАТ, наличие НА, хоть и в малом количестве, не влияло на уровень препарата в крови [15]. Однако в представленных клинических наблюдениях вторичная неэффективность наблюдалась как при лечении ИНФ и АДА, так и при назначении ЭТЦ.

Все наши пациенты начинали терапию с ИНФ. В первом случае наблюдалась вторичная неэффективность всех иФНО α в среднем через 12 мес после начала лечения. Помимо сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания, у пациента наблюдался стойкий рецидивирующий увеит, который не купировался ГИБП, а также псориаз, в связи с чем больному рекомендовались дополнительно различные схемы приема базисных противовоспалительных препаратов. В третьем клиническом наблюдении назначение ЭТЦ после ИНФ не привело к достижению стойкого эффекта и ЭТЦ был отменен через 1,5 года в связи с неэффективностью. В данном случае пациент получал не только все иФНО α , но также иИЛ17А, ингибитор JAK-киназ (отменены в связи со вторичной неэффективностью) и ингибитор ИЛ6, который используется по настоящее время. У больного также имеется внесуставное проявление АС в виде стойкого рецидивирующего увеита, что значительно усложняло тактику ведения и прогноз заболевания. Во втором клиническом случае обращает на себя внимание потеря эффекта ИНФ (эффект сохранялся в течение 10 лет) после перехода на биоаналог препарата. Далее наблюдалась первичная неэффективность АДА и вторичная неэффективность ГМБ. В настоящее время клинико-лабораторный эффект достигнут на фоне терапии иИЛ17А в дозе 300 мг/мес.

В последние годы исследователи активно изучают и предлагают алгоритмы по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями (чаще с РА), основанные на оценке иммуногенности и выявлении остаточной концентрации препарата в крови [16]. В 2018 г. были опубликованы обновленные британские рекомендации по ведению боль-

ных аксСпА, получающих ГИБП, в том числе при их первичной и вторичной неэффективности [17]. При достижении критериев ответа на лечение пациентам рекомендуется снизить дозу ГИБП под контролем его остаточной концентрации и уровня НА в крови. При вторичной неэффективности первого иФНО α рекомендуется назначить препарат с другим строением молекулы – ЭТЦ или секукинумаб. Комбинированная терапия ГИБП и метотрексатом у пациентов со СпА приводит к меньшей выработке НА [18], что способствует сохранению ее эффекта. Только в одном из наших наблюдений пациент длительно (более 10 лет) получал метотрексат с иФНО α . Также большое внимание стоит уделять комплаентности пациентов и строгому соблюдению рекомендуемых интервалов введения и дозы ГИБП.

Согласно недавно опубликованным обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению АС и нр-аксСпА, при первичной неэффективности первого иФНО α следует назначить иИЛ17А, при вторичной неэффективности первого иФНО α – второй препарат из группы иФНО α [19]. Интересно, что американские коллеги уже внесли в рекомендации возможность назначения тофацитиниба при неэффективности иФНО α и/или иИЛ17А. Также из данного документа следует, что, выбирая ГИБП при сочетании активного АС с рецидивирующим увеитом или воспалительном заболевании кишечника, следует предпочесть МАТ.

Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют тяжелое течение АС с сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активностью заболевания. Всех больных объединяют следующие признаки: мужской пол, ранний дебют заболевания, высокая клинико-лабораторная активность и наличие внесуставных проявлений, таких как увеит и псориаз.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 (In Russ.)].
2. 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;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
4. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1276-81. doi: 10.1136/ard.2007.073098
5. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2702-12. doi: 10.1002/art.39257
6. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin*. 2014;10:204-9. doi: 10.1016/j.reuma.2013.12.006
7. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
8. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36:801-8. doi: 10.3899/jrheum.081048
9. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1149-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201933
10. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):71. doi: 10.1186/s13075-016-0969-2
11. Polo y La Borda J, Campos J, Sanz J, et al. Predictive clinical-genetic model of long-term non-response to tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1529-37. doi: 10.1111/1756-185X.13607
12. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5. doi: 10.1002/art.21671
13. Brambell FW, Hemmings WA, Morris IG. A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature*. 1964;203:1352-4. doi: 10.1038/2031352a0
14. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkman BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):211-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ed8b
15. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979
16. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1138-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203296
17. Reid V, Castelino M, Parker B, et al. Harmonised Biologics Pathway for Ankylosing Spondylitis (including non-radiographic axial spondyloarthritis – AS) and Psoriatic Arthritis PsA. 2018. Available at: <http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/GMMMG-AS-PsA-pathway-v4-2a.pdf>
18. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386
19. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(10):1599-613. doi: 10.1002/art.41042

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Подряднова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4190-4471>

Румянцева О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7569-4110>

Уримова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

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

**Ответы на вопросы к статье
Б.С. Белова и Д.Т. Абдурахманова
«Вирус гепатита В
и ревматические болезни»**

(с. 213):

1 - Г

2 - Д

3 - Г

4.1 - В

4.2 - А

4.3 - Г

4.4 - Б

4.5 - Д

5 - Д