

Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения)

Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обобщены данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 3-й фазы GO-RAISE, в котором оценивали эффективность, безопасность и рентгенологическое прогрессирование изменений в осевом скелете у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), получающих две разные дозы (50 и 100 мг) голимумаба (ГЛМ). Терапия ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Переносимость длительного лечения ГЛМ в целом соответствует профилю безопасности всего класса ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

Данные GO-RAISE еще раз подтвердили ранее установленный факт, что исходно высокий уровень СРБ и наличие синдесмофитов являются предикторами более высокой скорости рентгенологического прогрессирования. В то же время результаты исследования позволяют усомниться в высказанных недавно предположениях, что подавление ФНО α может оказывать стимулирующий эффект на образование новой костной ткани с течением времени. В ходе дальнейших исследований предстоит определить, имеется ли связь между наличием синдесмофитов и повышением уровня СРБ, оказывают ли они сочетанный эффект на рентгенологическое прогрессирование, и если это так, то можно ли с помощью ингибиторов ФНО α предотвратить развитие структурных изменений путем назначения их в более ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; структурные изменения; рентгенологическое прогрессирование; голимумаб.

Контакты: Александр Викторович Смирнов; smirale@mail.ru

Для ссылки: Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;(1):72–77.

Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up)

Smirnov A.V., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

The paper summarizes the data of a randomized placebo-controlled phase 3 GO-RAISE trial of spondylitis (AS) patients receiving two different doses (50 and 100 mg) of golimumab (GLM), which evaluates its efficiency and safety and X-ray progression of changes in the axial skeleton. In AS patients, GLM therapy leads to a rapid long-lasting clinical and radiological response. The tolerability of long-term therapy with GLM generally complies with the safety profile of the entire class of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors.

The data of the GO-RAISE trial has substantiated once again the established fact that the high baseline level of C-reactive protein (CRP) and the presence of syndesmophytes are predictors for a rapid X-ray progression. At the same time, the results of the trial may question the recent assumptions that TNF- α suppression can exert a stimulating effect on the formation of new bone tissue with time. Further studies are to determine whether there is an association between the presence of syndesmophytes and elevated CRP levels and whether they have a combined effect on X-ray progression, and if so, whether the development of structural changes may be prevented with TNF- α inhibitors to be used at the earlier stages of the disease.

Key words: ankylosing spondylitis; structural changes; X-ray progression; golimumab.

Contact: Aleksandr Viktorovich Smirnov; smirale@mail.ru

For reference: Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):72–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-72-77>

Последние десятилетия в ревматологии ознаменовались активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Появление этого вида терапии не только расширило возможности лечения, но и в значи-

тельной степени способствовало пересмотру тактики ведения больных с анкилозирующим спондилитом (АС). В 2014 г. была представлена международная программа «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T), в которой сформулированы современные принципы ведения больных спондилоартритом, включая АС [1]. Эта программа нацелена

на на улучшение помощи, оказываемой данной категории пациентов. Согласно общим принципам Т2Т, основной целью лечения являются максимально продолжительное сохранение качества жизни, связанного со здоровьем, предупреждение прогрессирования структурных повреждений, сохранение/нормализация двигательной функции и социального статуса. Важнейший способ достижения этой цели – своевременное и эффективное подавление воспаления. Следует отметить, что, несмотря на существование общих подходов к тактике лечения АС, врачи часто сталкиваются с трудностями при выборе медикаментозной терапии, связанными с индивидуальными особенностями течения заболевания и переносимости лекарственных препаратов. В связи с этим все чаще поднимается вопрос о персонализированном подходе к выбору тактики лечения с учетом клинических проявлений заболевания, их выраженности, факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояний, а также предпочтений и ожиданий больного [2]. Разработка и внедрение новых лекарственных препаратов расширяет возможности подбора оптимальной стратегии лечения.

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является основным провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе АС и отвечающим за прогрессирование тканевого повреждения [2]. Прогресс в изучении роли ФНО α в развитии хронического воспаления ознаменовался разработкой принципиально новых противовоспалительных препаратов, объединенных общим названием «ингибиторы ФНО α » [3]. В настоящее время синтезировано 5 ГИБП, блокирующих ФНО α . Четыре из них представляют собой моноклональные антитела (инфликсимаб – ИНФ), адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаба пегол) и один – растворимый рецептор ФНО α (этанерцепт – ЭТЦ). Все перечисленные препараты различаются по аффинности, стабильности структуры, растворимости и иммуногенности, что влияет на их эффективность, путь и частоту введения [4]. В России накоплен достаточный опыт применения ИНФ, АДА и ЭТЦ для лечения АС. ГЛМ в нашей стране зарегистрирован сравнительно недавно, поэтому интерес к нему постоянно растет. Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО [5]. Молекула ГЛМ, характеризуется высокой стабильностью и аффинностью к ФНО, чем объясняется продолжительность биологического действия, поэтому инъекции ГЛМ в отличие от других подкожных форм ингибиторов ФНО проводятся реже – раз в месяц. Высокая стабильность молекулы позволяет хранить ГЛМ в жидком виде при температуре 5 °С не менее 1,5 лет в виде высококонцентрированного раствора – 50 мг на 0,5 мл, помещенного в шприцы и шприц-ручки для самостоятельных инъекций (автоинжекторы) [4].

В данном обзоре приведены результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого проспективного исследования ГЛМ у больных АС.

Исследование ГЛМ при АС

Эффективность и переносимость ГЛМ у больных АС была оценена в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis – Многоцентровое двойное слепое

плацебоконтролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным АС) [4]. К настоящему времени обобщены и проанализированы данные 5-летнего наблюдения [6].

В исследование включали больных с диагнозом АС, установленным по модифицированным Нью-Йоркским критериям не менее чем за 3 мес до его начала, имевших высокую активность заболевания (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI ≥ 4), у которых терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Из исследования исключали больных с абсолютными противопоказаниями к назначению ГЛМ и с полным анкилозом позвоночника. Разрешалось использовать метотрексат (МТ), сульфасалазин, гидроксихлорохин, глюкокортикоиды и НПВП в дозах, получаемых до включения в исследование [4, 7].

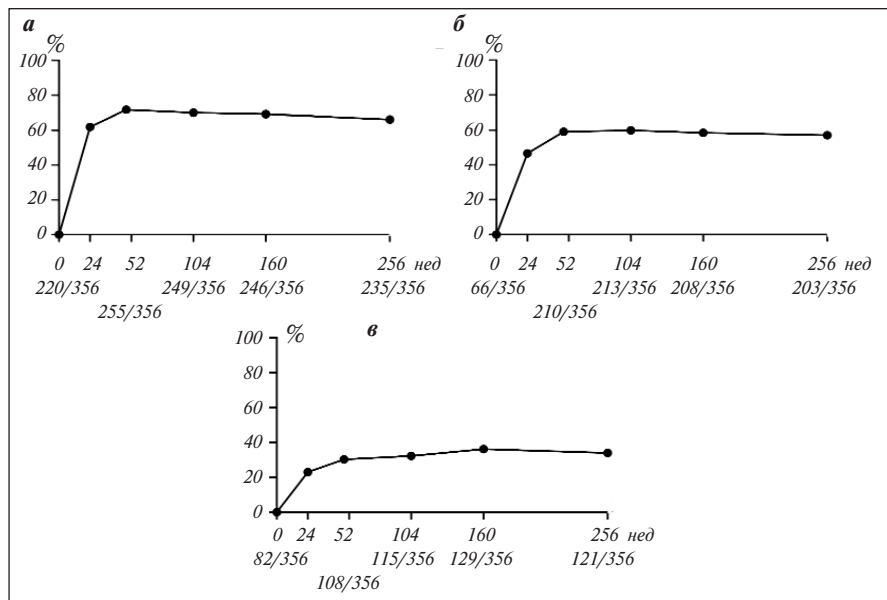
В исследование было рандомизировано 356 больных, из которых 355 получили лечение. Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от проводимого лечения: 1-я группа (n=78) – плацебо (ПЛ), 2-я группа (n=138) – ГЛМ 50 мг и 3-я группа (n=140) – ГЛМ 100 мг подкожно каждые 4 нед. После 14 нед улучшения по ASAS20 в 1-й группе достигли 21,8% больных, во 2-й – 59,4%, а в 3-й – 60,0% (p<0,001). На 16-й неделе исследования пациенты 1-й (ПЛ) и 2-й (ГЛМ 50 мг) групп, не достигшие 20% улучшения в отношении боли в спине и утренней скованности по сравнению с исходными показателями, начали получать ГЛМ в дозе 50 и 100 мг/мес соответственно. У пациентов 3-й группы доза препарата не менялись. На 24-й неделе все пациенты группы ПЛ были переведены на терапию ГЛМ 50 мг/мес. Остальные продолжали получать препарат в прежней дозе. На 104-й неделе слепая стадия исследования была прекращена, и началась открытая фаза долгосрочного наблюдения [4, 6]. Через 252 нед после начала исследования лечение продолжали 71,5% больных. Из 101 пациента, выбывшего из исследования, у 51,0% отмечено 20% улучшение при визите, предшествовавшем выбытию. Только 15,0% больных были исключены из исследования из-за неудовлетворительного терапевтического эффекта.

Результаты изучения эффективности ГЛМ при АС, основанные на анализе «intent-to-treat», показали, что через 256 нед терапии улучшение по ASAS20 сохранялось у 235 (66,0%) больных из 356 рандомизированных в исследование, по ASAS40 – у 203 (57,0%), а по ASAS частичная ремиссия – у 121 (34,0%; см. рисунок).

В исследовании GO-RAISE большое внимание было уделено изучению широкого круга биомаркеров (более 90) как предикторов клинического ответа [4]. В более ранних работах было показано, что повышение концентрации ФНО, межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке больных АС коррелирует с уровнем СРБ и активностью заболевания, а увеличение уровня матриксной металлопротеиназы (ММП) 3 может рассматриваться как независимый предиктор структурных повреждений [8].

По данным исследования GO-RAISE, в общей группе пациентов, леченных ГЛМ, через 4 нед терапии было отмечено снижение уровня 16 биомаркеров (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид P, ICAM1, VEGF и др.). Анализ

ОБЗОРЫ



Количество пациентов (в %), достигших улучшения по ASAS20 (а), ASAS40 (б) и критериям ASAS частичная ремиссия (в) через 256 нед после начала исследования

ция между определяемыми при МРТ воспалительными изменениями (ВИ) осевого скелета и активностью заболевания, а также их динамикой на фоне терапии ингибиторами ФНО, позволила более широко использовать МРТ для оценки эффективности терапии [11]. В исследование GO-RAISE было оценено влияние ГЛМ на прогрессирование рентгенологических и выявляемых при МРТ ВИ в осевом скелете у больных АС. Количественная оценка рентгенологических изменений в позвоночнике проводилась с помощью модифицированной шкалы mSASSS (Stroke AS Spine Score). При подсчете mSASSS используется балльная оценка рентгенологических симптомов поражения передних углов тел позвонков в шейном и поясничном отделах позвоночника. Учитывается наличие остеосклероза, эрозий и синдесмофитов. Общий счет баллов составляет от 0 до 72 [12].

данных на 14-й неделе показал, что исходный уровень P1NP (фактор костного метаболизма) и инсулина является наиболее сильным предиктором ответа по ASAS20, а исходный уровень лептина, IgM и VEGF – 50,0% улучшения BASDAI. Исходный уровень тканевого ингибитора ММП1 и P1NP лучше прогнозирует ответ функционального улучшения, оцениваемого по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [4, 8].

В этой же части работы показано, что антитела к ГЛМ регистрировались у 4,1% пациентов, ни один из которых не получал сопутствующую терапию МТ. Наличие антител к ГЛМ практически не оказывало влияния на клиническую эффективность и безопасность лечения [4].

Предупреждение прогрессирования структурных повреждений – одна из основных целей терапии АС [1]. До настоящего времени стандартная рентгенография остается базовым методом инструментальной диагностики АС. Однако хорошо известно, что при АС рентгенологически выявляемые изменения костной ткани могут определяться через 5 лет и более после появления первых симптомов заболевания, тогда как активное воспаление, визуализируемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), – уже на самых ранних стадиях [9]. В ряде работ было показано, что МРТ является надежным инструментом для выявления активного и хронического спондилита у больных АС [10]. Обнаруженная корреля-

ция между определяемыми при МРТ воспалительными изменениями (ВИ) осевого скелета и активностью заболевания, а также их динамикой на фоне терапии ингибиторами ФНО, позволила более широко использовать МРТ для оценки эффективности терапии [11]. В исследование GO-RAISE было оценено влияние ГЛМ на прогрессирование рентгенологических и выявляемых при МРТ ВИ в осевом скелете у больных АС. Количественная оценка рентгенологических изменений в позвоночнике проводилась с помощью модифицированной шкалы mSASSS (Stroke AS Spine Score). При подсчете mSASSS используется балльная оценка рентгенологических симптомов поражения передних углов тел позвонков в шейном и поясничном отделах позвоночника. Учитывается наличие остеосклероза, эрозий и синдесмофитов. Общий счет баллов составляет от 0 до 72 [12].

В исследовании GO-RAISE рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выполняли в начале исследования, на 104-й и 208-й неделе. Количественная оценка рентгенологических изменений проводилась двумя независимыми исследователями. Ежегодная скорость прогрессирования высчитывалась как отношение изменения оценки mSASSS на 104-й неделе или методом линейной статистической экстраполяции (на 208-й неделе) по сравнению с исходными данными ко времени, прошедшему за период наблюдения (табл. 1). При анализе полученных данных к 104-й неделе исследования средние значения (\pm SD – стандартное отклонение) рентгенологических изменений по шкале mSASSS по сравнению с исходной оценкой составили в группе ПЛ – $1,6 \pm 4,6$, в группе ГЛМ 50 мг – $0,9 \pm 2,7$ и в группе ГЛМ 100 мг – $0,9 \pm 3,9$. К 204-й неделе соответственно – $2,1 \pm 5,2$; $1,3 \pm 4,1$ и $2,0 \pm 5,6$. Не обнаружено достоверных различий в изменениях счета mSASSS к 208-й неделе по сравнению с исходными показателями между пациентами 2-й (ГЛМ 50 мг) и 3-й (ГЛМ 100 мг) групп (табл. 2, 3).

При проведении сравнительного анализа оказалось, что менее выраженное рентгенологическое прогрессирование на 104-й и 208-й неделе исследования наблюдалось у пациентов, у которых исходный уровень СРБ составил $\leq 1,5$ мг/дл (mSASSS – $0,5 \pm 2,7$ и $0,9 \pm 3,2$ соответственно). Тогда как у больных с исходным уровнем СРБ $> 1,5$ мг/дл счет mSASSS в эти же сроки был достоверно выше – $1,7 \pm 4,6$ ($p=0,0109$) и $2,9 \pm 6,3$ ($p=0,0004$). Похожие результаты получены при сравнении структурных изменений у пациентов с отсутствием и наличием синдесмофитов на момент начала терапии ГЛМ. Оказалось, что у больных, не имевших синдесмофитов, счет mSASSS на 104-й и 208-й неделе исследования был ниже, чем у тех, у кого они выявлялись изначально. Средняя годовая скорость рентгенологического прогресси-

Таблица 1. Исходные данные рентгенологических изменений ($m \pm SD$)

Показатель	ПЛ (n=78)	ГЛМ 50 мг (n=138)	ГЛМ 100 мг (n=140)
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS	$16,1 \pm 18,7$	$11,7 \pm 16,4$	$13,5 \pm 18,9$
Количество пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (60,6)	68 (61,3)	71 (58,2)

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

О Б З О Р Ы

рования равнялась 0,4–0,5 балла (см. табл. 2, 3).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных, получавших ГЛМ 50 и 100 мг подкожно каждые 4 нед, рентгенологическое прогрессирование в целом оставалось на прежнем уровне через 2 и 4 года наблюдения. Как и ожидалось, полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, в которых были оценены структурные изменения осевого скелета при лечении другими ингибиторами ФНО – АДА, ЭТЦ и ИНФ [13–16]. Данные о количестве больных с изменениями счета mSASSS >2 через 208 нед наблюдения в исследовании GO-RAISE не отличались от результатов исследований ЭТЦ и ИНФ [17]. Тем не менее любое сравнение абсолютных показателей, полученных в этих исследованиях, сопряжено с риском систематической ошибки и должно интерпретироваться с осторожностью. Необходимо отметить, что прямое статистическое сравнение скорости прогрессирования в двух временных периодах в настоящем исследовании нецелесообразно в связи с использованием разных аналитических методов на 104-й неделе (включение только реальных данных) и на 208-й неделе (линейная экстраполяция пропущенных результатов).

Влияние ГЛМ на определяемые при МРТ ВИ в осевом скелете оценено у 98 больных АС (1-я группа – 23 пациента, 2-я группа – 37, 3-я группа – 38) [4, 18]. Оценка результатов проводилась методом подсчета ВИ ASspMRI-a (AS spine MRI-activity). Общий счет ВИ по этому методу составляет от 0 до 138 баллов [19]. Было показано, что на фоне терапии ГЛМ МРТ ВИ значительно уменьшались уже к 14-й неделе лечения. Через 104 нед наблюдения количество ВИ сократилось на 43,0% от исходного уровня. Положительная динамика счета ASspMRI-a коррелировала с изменением активности заболевания, оцениваемой по индексу ASDAS, и уровнем СРБ. Достоверной связи между МРТ-счетом и индексами BASDAI и BASFI, а также интенсивностью боли в спине и длительностью утренней скованности не обнаружено.

Интересными представляются данные сравнительной оценки активных (ASspMRI-a) и хронических (ASspMRI-c – AS spine MRI-chronic) МРТ-изменений в шейном и поясничном отделах позвоночника с функциональными нарушениями, определяемыми с помощью отдельных параметров индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) для этих отделов позвоночника (ротация в шейном отделе, расстояние козелок – стена, боковые сгибания в поясничном отделе). Было выявлено, что активные и хронические ВИ

Таблица 2. Изменение mSASSS к 104-й неделе исследования (m ± SD)

Показатель	ПЛ	ГЛМ 50 мг	ГЛМ 100 мг
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS	1,6±4,6	0,9±2,7	0,9±3,9
mSASSS у пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (2,6±5,8)	68 (1,4±3,3)	71 (1,3±4,8)
mSASSS у пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов	24 (0,1±0,4)	42 (-0,0±0,7)	45 (0,3±1,2)
mSASSS у всех пациентов, исходно имевших синдесмофиты		179 (1,6±4,6)	
mSASSS у всех пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов		111 (0,1±0,9)	

Таблица 3. Изменение mSASSS к 208-й неделе исследования (m ± SD)

Показатель	ПЛ	ГЛМ 50 мг	ГЛМ 100 мг
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS у пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (3,6±6,2)	68 (2,1±5,0)	71 (2,9±6,5)
mSASSS у пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов	24 (-0,1±0,5)	42 (0,1±0,9)	45 (0,4±1,6)
Изменения счета mSASSS по отношению к исходным показателям при сравнении пациентов 2-й и 3-й групп		177 (1,6±4,5)	122 (2,0±5,6)
mSASSS >2,	19 (28,8)*	29 (26,1)*	35 (28,7)*
mSASSS у всех пациентов, исходно имевших синдесмофиты		179 (2,8±5,9)	
mSASSS у всех пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов		111 (0,2±1,2)	
mSASSS – ежегодный уровень прогрессирования	0,5±1,3	0,4±1,7	0,5±1,4

* – в скобках – процент больных.

оказывают негативное влияние на подвижность оцениваемых отделов позвоночника. При этом оказалось, что у пациентов младше 40 лет на функциональные возможности большее влияние оказывали активные ВИ (счет ASspMRI-a), а у больных старше 40 лет – структурные (хронические) изменения (счет ASspMRI-c). Уменьшение количества ВИ на фоне терапии ГЛМ достоверно улучшало подвижность в шейном и поясничном отделах позвоночника [20].

Частота серьезных нежелательных реакций (НР) к 268-й неделе исследования во всех группах была практически одинаковой и составляла соответственно в 1-й группе 17,1%, во 2-й – 24,7%, в 3-й – 22,0%. Общее количество пациентов, прекративших исследование из-за развития НР, составило 9,1%. Важно отметить, что в ходе длительного наблюдения профиль безопасности ГЛМ не менялся, т. е. не отмечено увеличения частоты серьезных НР, новообразова-

О Б З О Р Ы

ний, серьезных инфекций. Обобщая данные о безопасности ГЛМ, можно отметить, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. А переносимость ГЛМ 50 мг соответствовала таковой всего класса ингибиторов ФНО [4, 6].

В настоящем исследовании впервые было оценено влияние двух доз ГЛМ на динамику рентгенологических изменений. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явных различий в изменении оценок mSASS в группах, получавших ГЛМ в дозе 50 и 100 мг/мес. Данные GO-RAISE еще раз подтвердили ранее установленный факт, что исходно высокий уровень СРБ и наличие синдесмофитов являю-

ся предикторами более высокой скорости рентгенологического прогрессирования [21]. В то же время результаты исследования позволяют усомниться в высказанных недавно предположениях, что подавление ФНО может оказывать стимулирующий эффект на образование новой костной ткани с течением времени [22]. В ходе дальнейших исследований предстоит определить, имеется ли связь между наличием синдесмофитов и повышением уровня СРБ, оказывают ли они сочетанный эффект на рентгенологическое прогрессирование, и если это так, то можно ли с помощью ингибиторов ФНО предотвратить развитие структурных изменений путем назначения их в более ранних стадиях заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686–95. [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterev's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686–95. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-686-95>.
- Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите. Русский Медицинский Журнал. 2008;(24):1602–609. [Nasonov EL. The efficacy and safety of inhibitors of tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;(24):1602–609. (In Russ.).]
- Эрдес ШФ. Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2014;(3):77–81. [Erdes ShF. The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):77–81. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-77-81>
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):757–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205862. Epub 2014 Nov 11.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969.
- Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):674–80. doi: 10.1136/ard.2010.148890. Epub 2011 Oct 28.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–67. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–67. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>
- Baraliakos X, Hermann KG, Landewer R, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1141–4. Epub 2005 Jan 13. doi: 10.1136/ard.2004.031609.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1126–36.
- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127–9. Epub 2004 Mar 29.
- van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al.; for the Canadian (M03-606) study group and the ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R127. doi: 10.1186/ar2794. Epub 2009 Aug 24.
- van der Heijde D, Landewer R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1324–31. doi: 10.1002/art.23471.
- van der Heijde D, Landewer R, Baraliakos X, et al.; the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063–70. doi: 10.1002/art.23901.
- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1450–3. Epub 2007 Jul 10.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):910–5. Epub 2007 Feb 28.
- Смирнов АВ. Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом. Современная ревматология. 2013;(2):75–82. [Smirnov AV. Golimumab therapy-induced indicators of X-ray inflammation progression and magnitude according to magnetic resonance imaging evidence in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(2):75–82. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2387>
- Тюхова ЕЮ. Магнитно-резонансная томография позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):106–11. [Tyukhova EYu. Magnetic resonance imaging of the spine and sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science*

О Б З О Р Ы

and Practice. 2012;51(2):106–11. (In Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1282>

20. Baraliakos X, Hermann KG, Xu S, et al. Spinal mobility in the cervical and the lumbar spine correlates with magnetic resonance imaging findings in patients with ankylosing spondylitis – more results from the GO-

RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2):730.

21. Haroon N, Maksymowych WP, Rahman P, et al. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Cohort. *Arthritis*

Rheum. 2012 Apr; 64(4):1119–26. doi: 10.1002/art.33430.

22. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Oct 18; 7(12):700–7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156.

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.