



УДК 616.721-002.77-08

**Ш.Ф. ЭРДЕС<sup>1</sup>, Т.В. ДУБИНИНА<sup>1</sup>, С.А. ЛАПШИНА<sup>2</sup>, Л.И. МЯСОУТОВА<sup>2</sup>, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34а<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита

**Эрдес Шандор Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, тел. (499) 614-44-86, e-mail: omsi@iramn.ru

**Дубинина Татьяна Васильевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов, тел. (499) 614-44-76, e-mail: omsi@iramn.ru

**Лапшина Светлана Анатольевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru

**Мясоутова Лейсан Ильдаровна** — ассистент кафедры госпитальной терапии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: myasoutova74@mail.ru.

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. (843) 237-34-83, e-mail: Diana\_s@mail.ru

*При лечении анкилозирующего спондилита (АС) все чаще поднимается вопрос о персонализированном подходе к выбору тактики терапии, основанном на многообразии клинических проявлений болезни, их выраженности, наличии факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояниях, предпочтениях и ожиданиях больного. Первичной целью лечения является максимально длительное сохранение качества жизни пациента. Основу терапии составляет длительный и непрерывный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являющихся препаратами первой линии лечения АС. В то же время применение традиционных базисных препаратов (метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина) ограничено, а их эффективность в отношении аксиальных проявлений АС сравнима с плацебо. В статье представлены показания к назначению при АС и эффективность генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ФНО-α.*

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, медикаментозная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

**Sh.Ph. ERDES<sup>1</sup>, T.V. DUBININA<sup>1</sup>, S.A. LAPSHINA<sup>2</sup>, L.I. MYASOUTOVA<sup>2</sup>, D.I. ABDULGANIYEVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology RAMS, 34A Kashirskoye highway, Moscow, Russian Federation, 115522<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Modern principles of medical treatment of ankylosing spondylitis

**Erdes Sh.Ph.** — D. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Science, tel. (499) 614-44-86, e-mail: omsi@iramn.ru

**Dubinina T.V.** — Cand. Med. Sc., Senior Researcher of laboratory of spondylarthritis, tel. (499) 614-44-76, e-mail: omsi@iramn.ru

**Lapshina S.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: svetlanalapshina@mail.ru.

**Myasoutova L.I.** — Assistant of the Department of Hospital Therapy, tel. (843) 237-34-83, e-mail: myasoutova74@mail.ru

**Abdulganieva D.I.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology, tel. (843) 237-34-83, e-mail: diana\_s@mail.ru

*In the treatment of ankylosing spondylitis (AS) the question about personalized approach to a choice of tactics of treatment based on the variety of clinical symptoms, their severity, the presence of prognostic factors, comorbid conditions, preferences and expectations of the patient is increasingly raised. The primary goal of treatment is to maximize the long preservation of the quality of life of the patient. The mainstay of therapy is prolonged and continuous administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are the first-line drugs for the treatment of AS. At the same time, the use of traditional basic drugs (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) is limited and their effectiveness against axial manifestations of AS is comparable to placebo. The article presents the indications and the effectiveness of anti TNF inhibitors.*

**Key words:** ankylosing spondylitis, drug therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anti TNF inhibitors.

**Таблица. Эквивалентная доза НПВП в пересчете на 150 мг диклофенака**

Название НПВП	Доза НПВП (мг), сопоставимая со 150 мг диклофенака
Ацеклофенак	200
Ибупрофен	2400
Индометацин	150
Кетопрофен	200
Мелоксикам	15
Напроксен	1000
Нимесулид	200
Пироксикам	20
Теноксикам	20
Фенилбутазон	400
Флурбипрофен	200
Целекоксиб	400
Этодолак	600

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов, периферических суставов.

Многообразие клинических проявлений и их непостоянство на всем протяжении заболевания создает проблемы не только в установлении диагноза, но и при выборе способа лечения. Следует отметить, что, несмотря на существование общих подходов к терапии 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, основанном на клинических проявлениях болезни (поражения осевого скелета, периферических суставов, энтезисов и других органов и тканей, в том числе глаз, кожи, кишечника, сердца, почек и т.д.), их выраженности, наличия факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояниях, предпочтениях и ожиданиях больного [1].

Сегодня для практикующих врачей разработан ряд научно-обоснованных клинических рекомендаций, направленных на улучшение помощи, оказываемой больным АС [2-4]. Согласно обобщенным данным современные принципы ведения больных АС основываются на следующих положениях:

- АС является потенциально опасным, инвалидизирующим заболеванием, имеющим разнообразные клинические проявления, часто требующим мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координировать ревматолог.
- Ранняя диагностика АС — необходимое условие своевременного начала эффективной терапии

и предотвращения ненужных, а порой и вредных, диагностических и лечебных процедур.

- Первичной целью лечения больного АС является максимально длительное сохранение качества жизни связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения/нормализации двигательной функции и социального статуса.

- Цель лечения должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога. Пациент должен знать: о предполагаемых целях терапии; о терапевтических мероприятиях, направленных на достижение этих целей; о рисках, связанных с терапией и течением болезни.

#### Лекарственная терапия

Основными целями лекарственной терапии являются: контроль над активностью заболевания (уменьшение боли, скованности, утомляемости), сохранение/увеличение функциональных возможностей и замедление развития (предотвращение) структурных повреждений [1-4].

Для лечения АС рекомендуется использовать следующие группы лекарственных препаратов:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).
2. Анальгетики.
3. Глюкокортикоиды (ГК).
4. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП).
5. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ).

#### НПВП — препараты первой линии лечения больных АС

НПВП давно и широко используются для лечения АС. Эти препараты эффективно и быстро уменьшают боль, скованность, улучшают функцию суставов и позвоночника. Следует отметить, что НПВП вносят существенный вклад и в диагностику заболевания, что подтверждается включением их в классификационные критерии Amor V. [5] и аксиального спондилоартрита [6]. При этом диагностическая ценность хорошего ответа на НПВП, под которым понимают отчетливое уменьшение болей от приема этих препаратов в течение 48 часов или их возобновление в течение 48 часов после отмены НПВП, достигает 80-85%. Необходимо обратить внимание на то, что ответ на НПВП оценивается не ранее двух недель от начала терапии и только в том случае, если препарат назначался в адекватных терапевтических дозах (см. табл.) [7].

При АС эффективность НПВП в большей степени определяется противовоспалительным, а не анальгетическим действием, что обосновывается значительным их преимуществом в купировании боли, в том числе и ночной, а также утренней скованности по сравнению с плацебо и центральными анальгетиками [8]. Так результаты 52-недельного исследования, в котором изучалась эффективность эторикоксиба 90 и 120 мг в сравнении с напроксеном 1000 мг/сутки и плацебо у 387 больных АС, было показано, что у больных группы плацебо выраженность боли уменьшалась в среднем на 12,6+2,3 мм (по 100-мм ВАШ), тогда как у получавших эторикоксиб на 41,5+1,6, а напроксен — на 33,7+2,3 мм. Разница была еще более существенной при анализе снижения уровня ночной боли (шкала 0-3 балла): — 0,18+0,06, -0,87+0,04 и -0,63+0,06, а также утренней скованности (мин.): -5,5, -29,3 и

-25,1 соответственно. В группе плацебо из-за неэффективности лечение прекратили 47,3% больных, в группах эторикоксиба 120 и 90 мг соответственно 7,8% и 9,8%, напроксена — 20,2% [8].

В настоящее время результаты ряда исследований подтверждают, что НПВП способны также замедлять и рентгенологическое прогрессирование АС за счет подавления костной пролиферации [9, 10]. При этом антипролиферативное действие НПВП более выражено при их непрерывном приеме, чем при назначении «по требованию». Более 35 лет назад Voergma J.W., изучив рентгенограммы поясничного отдела позвоночника у 40 больных АС, впервые показал, что регулярный прием фенилбутазона замедляет процесс оссификации [11]. В дальнейшем эти данные были подтверждены и в других работах [12]. Важными представляются результаты исследования канадских ученых, которые продемонстрировали, что у больных АС, получающих иФНО- $\alpha$  в комбинации с НПВП рентгенологические изменения за 2-летний период наблюдения практически отсутствовали, тогда как у пациентов, не принимавших НПВП на фоне терапии иФНО- $\alpha$ , темпы рентгенологического прогрессирования, оцениваемые с помощью модифицированной шкалы mSASSS (Stroke AS Spine Score), увеличились на 3,5 балла [13].

Накапливается опыт в отношении влияния НПВП на воспалительные изменения (ВИ) в позвонках, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии. Были получены обнадеживающие результаты, которые продемонстрировали способность НПВП подавлять воспалительный отек в структурах аксиального скелета [14, 15].

Вопросы эффективности длительной терапии НПВП неразрывно связаны с безопасностью их применения. Риск развития осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), может стать серьезным препятствием к приверженности больных данному лечению. Возможность развития осложнений требует от врача тщательного учета факторов риска — как со стороны ЖКТ, так и ССС. Рациональный подбор НПВП способен в значительной степени снизить опасность развития побочных эффектов и повысить вероятность терапевтического успеха. При длительном использовании НПВП необходимо проведение регулярного мониторинга безопасности лечения [1, 8].

Таким образом, при АС к НПВП необходимо относиться как к «базисным препаратам». НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии болезни и выраженности клинической симптоматики. Недостаточная эффективность назначенного препарата в максимальных терапевтических дозах в течение не менее двух недель должна приводить к его замене на другой.

Непрерывный прием НПВП значительно замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет. С целью замедления костной пролиферации при достижении полной или частичной клинической ремиссии следует продолжить прием НПВП в максимальной эффективной поддерживающей дозе (средняя или минимальная суточная дозы). При длительном использовании НПВП необходимо проведение регулярного обследования пациентов (включающего общий и биохимический анализ крови, при необ-

ходимости эзофагогастродуоденоскопию) не реже чем 1 раз в 3-6 мес. [1, 8, 16-18].

### Анальгетики

В настоящее время доказательная база по применению анальгетиков при АС отсутствует. Считается, что анальгетики, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного лечения АС, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и/или плохо переносится. При выраженной боли в качестве альтернативы НПВП или дополнительного обезболивания могут применяться опиоидные анальгетики, однако при АС они слабее влияют на боль, чем НПВП [1].

### Глюкокортикоиды

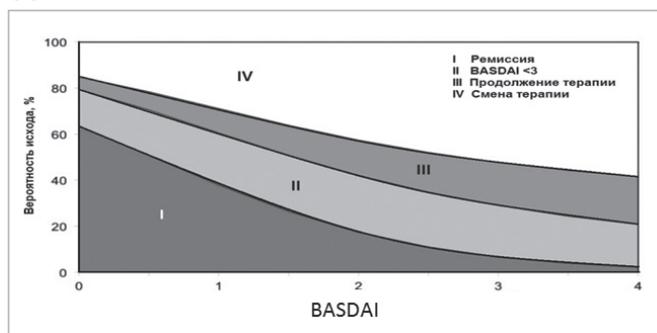
Общепринято, что системное назначение ГК при аксиальной форме АС неэффективно и сопряжено с высоким риском осложнений. Однако в определенных клинических ситуациях использование этих препаратов оправдано, в частности при неэффективности локальной терапии увеита и при поражении сердца (аортит, миокардит) [19]. При артрите, энтезите, дактилите более целесообразна локальная терапия ГК. Введение ГК в область крестцово-подвздошных суставов (КПС) связано с техническими сложностями проведения внутрисуставной инъекции, поэтому должно проводиться под контролем ультразвукового исследования. В ряде случаев при энтезитах в области пяток местное введение ГК не оказывает выраженного противовоспалительного эффекта из-за развития остеоита пяточной кости, наличие которого можно подтвердить с помощью МРТ. В таких ситуациях требуется более активная терапия, чаще всего с применением иФНО- $\alpha$ . Внутривенное введение высоких доз ГК («пульс-терапия») может оказать быстрый симптоматический эффект в отношении всех клинических проявлений АС. Однако длительность эффекта редко превышает 3-месячный период. В связи с этим проведение «пульс-терапии» оправдано при недостаточной эффективности и/или непереносимости НПВП и наличии высокой активности заболевания [1, 19].

### Базисные противовоспалительные препараты

Результаты контролируемых исследований показали, что эффективность метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина в отношении аксиальных проявлений АС сравнима с плацебо [3, 4, 20]. В настоящее время отсутствуют данные свидетельствующие о замедлении рентгенологического прогрессирования АС на фоне терапии данными препаратами. На основании этого большинство экспертов не поддерживает назначение БПВП для лечения аксиальных проявлений анкилозирующего спондилита. В то же время у пациентов с периферическим артритом на фоне терапии сульфасалазином в дозе 2,0-3,0 гр/сутки наблюдается уменьшение клинических проявлений артрита, снижение острофазовых показателей воспаления (скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ)).

Вопрос об использовании метотрексата при АС до сих пор остается спорным. По данным ряда исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых, МТ не оказывает существенного влияния на периферический артрит и аксиальные

**Рисунок 1. Прогнозирование эффективности лечения в зависимости от уровня индекса BASDAI на 12-й неделе терапии инфликсимабом**



проявления заболевания [21]. В то же время в других работах было показано, что МТ может хорошо и относительно быстро оказывать позитивное влияние на уменьшение выраженности ночной боли в спине, количества рецидивов артрита и увеита, значительно снижать уровень СОЭ и СРБ, потребность в НПВП [22, 23]. Необходимо отметить, что в исследованиях, в которых были получены отрицательные результаты, были включены пациенты с большой длительностью болезни, а МТ применялся в низких дозах 7,5-10 мг/нед, что возможно оказало влияние на конечные данные. С другой стороны, работы, продемонстрировавшие положительное влияние МТ при АС, основаны на небольшой выборке пациентов, что также не позволяет делать обоснованные выводы.

Таким образом, БПВП традиционно и с эффектом используемые для лечения ревматоидного артрита и ряда других ревматических заболеваний не являются основными противовоспалительными препаратами при АС. Обобщенные результаты клинических испытаний этих лекарств у больных АС противоречивы, поэтому вопрос об их эффективности остается открытым.

### **Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа**

В настоящее время синтезировано пять генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ФНО- $\alpha$ . Четыре из них представляют моноклональные антитела (инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пегол) и один — растворимый рецептор ФНО- $\alpha$  (этанерцепт (ЭТН)). Все иФНО- $\alpha$  практически одинаково влияют на основные клинические проявления заболевания (боль, выраженность скованности, утомляемость, артрит и энтезит) [1, 24]. Также было показано, что они достоверно уменьшают число и выраженность ВИ в позвоночнике и КПС через 24 недели терапии, а у большинства больных АС ВИ полностью исчезают на фоне длительного лечения [15]. Предупреждение прогрессирующего структурных повреждений — одна из основных целей терапии АС. Еще до недавнего времени результаты 2-4-летних наблюдений за больными, получающими лечение иФНО- $\alpha$ , свидетельствовали о том, что эти лекарства не оказывают влияния на костную пролиферацию. Однако уже сегодня появляются новые данные, основанные на более длительных наблюдениях позволяющие предположить, что иФНО- $\alpha$  могут замедлять рост синдесмофитов, особенно если назначаются на ранних стадиях.

Согласно российским рекомендациям по лечению АС, в которых был обобщен международный и собственный опыт применения иФНО- $\alpha$ , эти препараты должны назначаться больным с диагнозом, установленным на основании Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев, имеющих высокую активность заболевания (BASDAI > 4), сохраняющуюся несмотря на стандартную терапию (НПВП при аксиальном варианте болезни, и НПВП в сочетании с сульфасалазином и локальным лечением ГК при периферическом варианте) [26]. У пациентов без признаков активности болезни также могут применяться иФНО- $\alpha$ , но при наличии у них факторов неблагоприятного прогноза, к которым относится рецидивирующий передний увеит, который не поддается стандартной терапии, и прогрессирующий деструктивный коксит [26].

Поиски предикторов ответа на терапию иФНО- $\alpha$  позволили немецким исследователям создать прогностическую модель ответа на данное лечение (см. рис.). Согласно этой модели если на 12-й неделе индекс активности заболевания (BASDAI) составляет менее 1, вероятность того, что пациент через 8 лет будет в ремиссии, приближается к 60%. Если на 12-й неделе индекс BASDAI равен 4, вероятность того, что через 8 лет терапия будет изменена, составляет 60% [27]. Поэтому при достижении клинического эффекта (клинической ремиссии) не следует сразу снижать дозу, удлинять интервал между введениями препарата или его отменять. Пациент не менее трех месяцев должен получать прежнюю дозу иФНО- $\alpha$  согласно схеме его введения и только затем, в зависимости от самочувствия, можно постепенно удлинять интервалы между введениями препарата. Данные собственных наблюдений показывают, что при вынужденных перерывах в лечении эффективность иФНО- $\alpha$  после возобновления введений не снижается [28]. В то же время если в течение 12 недель терапии одним из иФНО- $\alpha$  не удастся достичь 20% улучшения, то следует провести замену на другой иФНО- $\alpha$  [1].

При выборе препарата необходимо учитывать наличие внеаксиальных (артрит, энтезит, дактилит, коксит) и внескелетных (увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и т.д.) проявлений. Так при увеите более эффективны моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб), чем растворимые рецепторы (этанерцепт). В то же время при невозможности применения моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  у больных АС с увеитом, этанерцепт может быть адекватной заменой. При воспалительных заболеваниях кишечника назначение растворимых рецепторов противопоказано, тогда как при высоком риске активации туберкулезной инфекции их применение более предпочтительно.

Мнение подавляющего большинства исследователей сводится к тому, что при длительном назначении иФНО- $\alpha$  обладают благоприятным профилем безопасности и их длительное применение не дает новыхстораживающих сигналов в отношении нарастания количества нежелательных реакций, в том числе серьезных [29, 30]. Несмотря на это, перед назначением и на всем протяжении лечения необходимо контролировать безопасность терапии. Обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту, диаскин-тест или квантифероновый тест и рентгенография легких), который повторяется каждые 6 месяцев вне зависимости от степени риска его развития.



### Заключение

Применение иФНО- $\alpha$  не только расширило возможности лечения АС, но и в значительной степени способствовало пересмотру тактики ведения данной категории больных. В настоящее время особое значение придается ранней диагностике этого заболевания с целью своевременного и адекватного начала терапии. Полученные за этот период новые знания позволили пересмотреть отношение к НПВП. Сегодня это основные лекарственные препараты, которые не только облегчают симптоматику, но и модифицируют течение болезни. Требуется дополнительные исследования, чтобы оценить потенциальную роль ГК, сульфасалазина и метотрексата в лечении пациентов с АС.

Длительный опыт применения иФНО- $\alpha$  показывает, что достигнутый в начале терапии высокий эффект может сохраняться в течение многих лет. Кроме того, результаты последних исследований позволяют предположить, что длительное лечение иФНО- $\alpha$  может замедлить прогрессирование болезни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш.Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013. — 51(6). — 686-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-686-95>.
2. Smolen J.S., 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. — Vol. 73(1). — P. 6-16. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203419.
3. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70(6). — P. 896-904. Doi:10.1136/ard.2011.151027.
4. Sidiropoulos P.I., Hatemi G., Song I.-H. et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists // *Rheumatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 355-361. Doi:10.1093/rheumatology/kem348.
5. Amor B., Dougados M., Miyiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies // *Rev Rhum.* — 1990. — Vol. 57. — P. 85-9.
6. Rudwaleit M., Landewe R., van der Heijde D. et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — Vol. 68(6). — P. 777-83.
7. Dougados M., Simon P., Braun J., Burgos-Vargas R. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70(2). — P. 249-51. Doi:10.1136/ard.2010.133488.
8. Каратеев А.Е., Эрдес Ш.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно // *Терапевтический архив.* — 2014. — №11. — С. 123-27.
9. Бочкова А.Г. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при спондилоартритах // *Consilium Medicum.* — 2010. — Vol. 12(9). — P. 13-18.
10. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., Braun J., Sieper J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Ann Rheum Dis.* — 2012. — Vol. 71(10). — P. 1616-22. Doi:10.1136/annrheumdis-2011-201252.
11. Boersma J. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone // *Scand J Rheumatol.* — 1976. — Vol. 5(1). — P. 60-4.
12. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R., Béhier J.M. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52(6). — P. 1756-65. PMID: 15934081.
13. Haroon N., Shen H., Carty A. et al. Continuance of non-steroidal anti-inflammatory drugs may reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on biological therapy // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63. — 1303 p.
14. Jarrett S.J., Sivera F., Cawkwell L.S. et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — Vol. 68(9). — P. 1466-9.
15. Тюхова Е.Ю., Бочкова А.Г., Левшакова А.В., Румянцева О.А., Эрдес Ш.Ф., Марко С.А., Смирнов А.В. Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магнито-резонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология.* — 2012. — №3. — P. 49-55.
16. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — 2-е издание, исправленное и дополненное. — М.: GEOTAR-Медиа.
17. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Мороз Е.В., Тюрин В.П., Насонов Е.Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. — 136 с. ISBN 978-5-904356-19-4.
18. Song I.H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M., Sieper J. Benefits and Risks of Ankylosing Spondylitis Treatment With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // *Arthritis & Rheumatism.* — 2008. — Vol. 58(4). — P. 929-938. DOI 10.1002/art.23275.
19. Бочкова А.Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов // *Современная ревматология.* — 2011. — №1. — С. 76-78.
20. Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* — 2006 Jun. — Vol. 20(3). — P. 539-57. PMID: 16777581.
21. Roychowdhury B., Bintley-Bagot S., Bulgen D.Y. et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 1330-1332.
22. Sampaio-Barros P.D., Costallat L.T., Bertolo M.B. et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis // *Scand J Rheumatol.* — 2000. — Vol. 29(3). — P. 160-2.
23. Biasi D., Carletto A., Caramaschi P., Pacor M.L. et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study // *Clin Rheumatol.* — 2000. — Vol. 19(2). — P. 114-7.
24. Braun J., Pham T., Sieper J., Davis J., van der Linden S., Dougados M., van der Heijde D. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* — 2003 Sep. — Vol. 62(9). — P. 817-24. Review. PMID: 12922952.
25. Spadaro A., Punzi L., Marchesoni A., Lubrano E. et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study // *Rheumatology (Oxford).* — 2010 Jun. — Vol. 49(6). — P. 1107-11. 20223813.1.
26. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Смирнов А.В. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // *Научно-практическая ревматология.* — 2013. — №4 (51). — С. 365-8.
27. Baraliakos X., Listing J., Fritz C., Haibel H. et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome // *Rheumatology (Oxford).* — 2011. — Vol. 50. — P. 1690-1699.
28. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Кузьянц К.Х., Левшакова А.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология.* — 2010. — №6. — С. 16-22.
29. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B. et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease // *Ann Rheum Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 517-24.
30. Keystone E.C. Does anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of long-term data // *J Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38. — P. 1552-62.