

СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Г.Р. Ахунова, Ф.В. Валеева, И.Г. Салихов

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Контакты: Гульнара Ринатовна Ахунова gulnara-ahunova@mail.ru

Цель исследования — оценить состояние щитовидной железы (ЩЖ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) на фоне стандартной и генно-инженерной биологической терапии (инфликсимабом).

Материалы и методы. Проведено обследование 26 пациентов с АС, которые получали биологическую терапию инфликсимабом ($n = 15$) или нестероидными противовоспалительными препаратами ($n = 11$). У всех пациентов определяли структурно-функциональное состояние ЩЖ. Эффективность терапии оценивали по критериям ASAS через 24 нед от ее начала.

Результаты. Патология ЩЖ была выявлена у 15,2 % больных АС. Установлена взаимосвязь уровня антитиреоидных антител и функции ЩЖ по уровню тиреотропного гормона с активностью АС (индекс BASDAI), а также содержания антитиреоидных антител с уровнем С-реактивного белка и скоростью оседания эритроцитов, интенсивностью боли в суставах, числом припухших суставов и воспаленных энтезисов. Стандартная терапия АС не оказывала значимого влияния на структурно-функциональное состояние ЩЖ, способствуя лишь тенденции к уменьшению уровня антител к тиреопероксидазе. Лечение инфликсимабом способствовало снижению уровня антител к тиреопероксидазе и содержания тиреотропного гормона и являлось более эффективным для улучшения структурно-функционального состояния ЩЖ.

Заключение. Снижение активности и улучшение клинико-лабораторных показателей АС на фоне стандартной и генно-инженерной биологической терапии сопровождалось улучшением функции ЩЖ и снижением уровня антител к ткани ЩЖ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, щитовидная железа, нестероидные противовоспалительные препараты, инфликсимаб

THE THYROID GLAND STATUS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING STANDARD THERAPY AND BIOLOGICAL THERAPY

G.R. Akhunova, F.V. Valeeva, I.G. Salikhov

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

Aim. To evaluate the condition of the thyroid gland in patients with ankylosing spondylitis (AS) during standard therapy and biological therapy (infliximab).

Subjects and methods. Twenty-six patients with AS were examined; some of them received biological therapy with infliximab, while the others took non-steroidal anti-inflammatory drugs. The structural-functional state of thyroid gland was evaluated in all patients. The effect of therapy was evaluated by the ASAS criteria. The efficiency of therapy was evaluated 24 weeks after therapy.

Results. In 15.2 % of patients with AS were diagnosed thyroid gland disorders. The level of anti-thyroid antibodies, thyroid stimulating hormone (thyroid function) were correlated with active AS (index BASDAI), and the level of anti-thyroid antibodies were correlated with C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, the intensity of pain in the joints, number of swollen joints and inflamed entheses. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drug is not provided significant effect on the structural and functional state of the thyroid gland, contributing to a downward trend in the level of antibodies to thyroid peroxidase. Treatment with Infliximab reduced the levels of antibodies to thyroid peroxidase, thyroid stimulating hormone. This treatment was more effective in improving the structural and functional state of the thyroid gland.

Conclusions. Against the background of the therapy in patients with AS is marked improvement in thyroid function, reduction of antithyroid antibodies, accompanied by a decrease in activity and improvement of clinical and laboratory parameters of AS.

Key words: ankylosing spondylitis, thyroid gland, non-steroidal anti-inflammatory drugs, infliximab

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, нередко протекающее с поражением периферических суставов и энтезисов, а в ряде случаев — глаз и корня аорты [1]. В лечении АС основное значение придают нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Высокая эффективность НПВП в отношении воспалительной боли поднимает вопрос об их способности оказывать не только симптоматическое, но и болезньюмодифицирующее действие [2]. В последние годы удалось значительно улучшить прогноз и качество жизни больных АС. Это во многом связано с разработкой генно-инженерных биологических препаратов [3].

Одной из актуальных проблем ревматологии является изучение взаимосвязи ревматических заболеваний, в частности АС, и патологии щитовидной железы (ЩЖ). До настоящего времени не сформирован однозначный взгляд на частоту и характер патологии ЩЖ у больных АС. В отечественной и зарубежной литературе практически нет исследований, посвященных изучению состояния ЩЖ у больных АС на фоне стандартной и биологической терапии.

Цель исследования — оценить состояние ЩЖ у больных АС на фоне стандартной и генно-инженерной биологической терапии (инфликсимабом).

Материалы и методы

В исследование было включено 26 пациентов с достоверным диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984 г.) [4], из них 21 мужчина и 5 женщин (возраст — 36,1 [32,0; 41,0] года, длительность установленного диагноза АС — 1 [0,3; 3,5] год). Все больные были разделены на 2 группы: в 1-й группе ($n = 11$) пациенты получали стандартную терапию, во 2-й ($n = 15$) — биологическую терапию.

Критерии включения в исследование для 1-й группы: возраст > 18 лет, отсутствие в анамнезе лечения базисными препаратами и приема L-тироксина, согласие на участие в исследовании. Критерии включения в исследование для 2-й группы: возраст > 18 лет, высокая активность болезни (величина BASDAI ≥ 4 , боль в позвоночнике ≥ 4 по числовой ранговой шкале (ЧРШ)), несмотря на стандартное лечение, проводимое по рекомендациям ASAS [5] на протяжении не менее 3 последних месяцев, информированное согласие пациента, отсутствие признаков туберкулеза легких. Критериями исключения из исследования для 2-й группы были: применение в прошлом ингибиторов фактора некроза опухоли α , прием L-тироксина, наличие обострений хронических инфекций, сведения о перенесенных в течение 3 предыдущих месяцев острых инфекциях.

Стандартная терапия была представлена НПВП, в абсолютном большинстве случаев диклофенаком, биологическая — инфликсимабом. Дозы, кратность и способы введения препаратов были общепринятыми [1].

У всех пациентов исходно и через 6 мес оценивали клинические и лабораторные показатели АС, а также структурно-функциональное состояние ЩЖ (ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (св. T_3) и трийодтиронина (св. T_4), антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ)).

Клиническое обследование пациентов включало оценку: выраженности боли (отдельно ночной) в позвоночнике (с использованием ЧРШ — числа от 0 до 10, где 0 — это отсутствие боли, 10 — максимальная ее интенсивность); функционального состояния пациентов (индекс BASFI); оценку активности заболевания (индекс BASDAI); подвижности позвоночника (дыхательная экскурсия грудной клетки, индекс BASMI); периферических суставов (по наличию боли и припухлости в 44 суставах); болезненности энтезисов по 13 областям, входящим в индекс энтезисов MASES; длительности утренней скованности в позвоночнике за последнюю неделю (ЧРШ); а также общую оценку активности заболевания пациентом (ООАЗП) (по ЧРШ). Исследовали уровни острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену и С-реактивный белок (СРБ)).

Эффективность терапии оценивали по критериям ASAS [6] через 24 нед от ее начала.

Исходно высокая клиническая активность АС (BASDAI ≥ 4) отмечена у 25 (96,2 %) больных, умеренная активность — у 1 (3,8 %) пациента. У 23 (88,5 %) пациентов присутствовали признаки активного спондилита (ночная боль в позвоночнике ≥ 4). Периферический артрит выявлен у 16 (61,5 %) больных, признаки энтезита — у 7 (26,9 %). У 21 (80,8 %) пациента отмечались значительные функциональные нарушения (BASFI ≥ 4). Распределение по рентгенологическим стадиям сакроилеита: II стадия наблюдалась у 8 (30,8 %), III — у 11 (42,3 %), IV — у 7 (26,9 %) больных.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 и SPSS 12.0. Для сравнения долей применяли таблицы сопряженности с последующим использованием точного критерия Фишера. При повторных сравнениях долей (в динамике) использовали критерий Мак-Нимара, при парных сравнениях — U-критерий Манна-Уитни или критерий Уилкоксона в случае повторных измерений. При сравнениях средних величин в 3 и более группах применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими парными сравнениями по критерию Данна. Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На фоне стандартной терапии ($n = 11$) у больных АС (табл. 1) статистически значимо уменьшилась клиническая активность заболевания по индексу BASDAI, наблюдалась положительная динамика функционального состояния пациентов (BASFI). Также отмечено статистически и клинически значимое улучшение индекса BASMI и всех его отдельных показателей, за исключением показателя «козелок—стена».

На фоне биологической терапии инфликсимабом ($n = 15$) статистически значимо уменьшилась клиническая активность АС по индексу BASDAI. Существенно улучшилось функциональное состояние пациентов (BASFI) ($p < 0,05$). Статистически и клинически значимо улучшились все отдельные показатели функциональной способности пациентов, входящие в опросник BASMI.

На фоне стандартной и биологической терапии АС наблюдалась положительная динамика всех клинико-лабораторных показателей (табл. 2).

Оценка эффективности стандартной терапии по критериям ASAS показала, что через 6 мес лечения 20 % улучшение отмечалось у 2 (18,2 %) пациентов, 40 % улучшение — у 4 (36,4 %) больных. Ни у одного пациента не было достигнуто частичной ремиссии.

Оценка эффективности терапии инфликсимабом по критериям ASAS показала, что через 6 мес лечения

20 % улучшение отмечалось у 2 (13,3 %) пациентов с АС, 40 % улучшение — у 3 (20,0 %) больных, частичная ремиссия достигнута у 10 (66,7 %) пациентов.

При оценке структурно-функционального состояния ЩЖ у 4 (15,2 %) пациентов с АС была выявлена патология ЩЖ: у 1 (3,8 %) пациента диагностирован аутоиммунный тиреоидит, у 1 (3,8 %) — субклинический гипотиреоз, у 1 (3,8 %) — узловой зоб, у 1 (3,8 %) — кистозный зоб. У 6 (23,1 %) больных АС были выявлены АТ к ткани ЩЖ.

С функциональной точки зрения у больных АС с тиреоидной патологией сниженная функция ЩЖ отмечалась в 50 % случаев и была представлена субклиническим гипотиреозом.

Для выявления возможной взаимосвязи характера течения основного заболевания с патологией ЩЖ мы проанализировали основные характеристики АС в группах больных АС с поражением ЩЖ ($n = 4$) и без него ($n = 22$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АС. Больные АС с поражением ЩЖ имели достоверно более высокую клиническую активность заболевания по индексу BASDAI (7,8 [5,9; 9,8] и 5,3 [4,7; 6,0] соответственно, $p < 0,05$), большие функциональные нарушения по индексу BASFI (7,6 [6,5; 8,4] и 5,5 [4,3; 6,6] соответственно, $p < 0,05$), меньшую подвижность позвоночника (индекс BASMI) (6,1 [5,9; 6,3] и 3,2 [2,6; 4,1] соответствен-

Таблица 1. Динамика индексов BASDAI, BASFI, BASMI и отдельных показателей, входящих в индекс BASMI, исходно и на фоне терапии (медиана [25 %; 75 %])

Показатель	Стандартная терапия ($n = 11$)		Биологическая терапия ($n = 15$)	
	исходно	через 6 мес лечения	исходно	через 6 мес лечения
BASDAI, баллы	5,6 [4,7; 7,3]	3,8 [3,3; 6,2]*	5,6 [4,7; 6,0]	1,8 [1,2; 2,2]#
BASFI, баллы	5,9 [3,2; 7,5]	4,1 [2,6; 5,7]*	5,1 [4,7; 7,0]	2,0 [1,2; 3,1]#
Экскурсия грудной клетки, см	3,0 [2,0; 4,0]	3,5 [2,6; 6,0]*	4,0 [2,5; 5,0]	5,0 [3,5; 6,0]#
BASMI, баллы	3,4 [2,6; 4,8]	2,8 [1,8; 4,0]*	4,0 [2,6; 6,0]	2,8 [1,2; 4,2]
Подвижность позвоночника (расстояние козелок—стена), см:				
справа	14,0 [12,0; 16,0]	13,5 [11,5; 16,0]	14,0 [11,0; 21,0]	11 [10,0; 17,5]#
слева	15,0 [11,0; 15,5]	14,5 [11,0; 15,5]	13,5 [10,5; 21,0]	12 [10,0; 17,5]#
Сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	4,0 [2,0; 5,0]	4,5 [2,5; 6,0]*	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 5,0]#
Боковое сгибание позвоночника, см:				
справа	13,0 [9,0; 16,5]	15,0 [11,5; 17,5]*	11,5 [8,5; 14,0]	14 [10,5; 18,5]#
слева	16,5 [9,5; 17,0]	17,0 [11,5; 19,0]*	11,4 [7,0; 14,7]	14,5 [10,0; 18]#
Расстояние между медиальными лодыжками, см	94,0 [76,0; 114,0]	100,0 [89,0; 120,0] *	86 [64,0; 116,0]	101 [82,0; 120]#
Ротация в шейном отделе позвоночника, °С:				
справа	75,0 [45,0; 80,0]	75,0 [55,0; 80,0]*	65 [35,0; 80,0]	70 [55,0; 85,0]#
слева	70,0 [45,0; 76,0]	74,0 [55,0; 80,0]*	65 [35,0; 76,0]	70 [55,0; 80,0]#

Примечание. * — $p < 0,05$ в 1-й группе пациентов; # — $p < 0,05$ во 2-й группе пациентов.

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей больных АС исходно и на фоне терапии (медиана [25 %; 75 %])

Показатель	Стандартная терапия (n = 11)		Биологическая терапия (n = 15)	
	исходно	через 6 мес лечения	исходно	через 6 мес лечения
Боль в позвоночнике в течение дня (по ЧРШ, 0–10)	6,0 [4,0; 7,5]	4,0 [2,5; 6,0]*	7,0 [6,0; 9,0]	2,0 [2,0; 3,5]#
Ночная боль в позвоночнике (по ЧРШ, 0–10)	6,0 [4,5; 8,5]	5,0 [3,5; 6,5]*	7,0 [6,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,5]#
Скованность в позвоночнике, мин	90,0 [60,0; 240,0]	45,0 [30,0; 90,0]*	60 [50,0; 90,0]	15 [5,0; 22,5]#
ОАЭП (по ЧРШ, 0–10)	6,0 [5,0; 8,0]	4,0 [3,5; 6,0]*	6,0 [5,0; 7,0]	2,0 [1,0; 3,0]#
Боль в суставах (по ЧРШ), мм	7,0 [5,5; 8,0]	5,0 [4,0; 5,5]*	0 [0; 6,5]	0 [0; 1,0]#
Число болезненных суставов (счет 0–44)	4,0 [2,5; 8,0]	3,0 [2,0; 6,0]*	0 [0; 4,0]	0 [0; 1,5]#
Число припухших суставов (счет 0–44)	3,0 [2,0; 6,0]	2,0 [0; 2,0]*	0	0
Число болезненных энтезисов	0 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0	0
СОЭ, мм/ч	48,0 [24,5; 69,5]	14,0 [8,5; 32,0]*	10,0 [5,0; 34,0]	9,0 [4,0; 13,5]#
СРБ, мг/л	48,0 [20,3; 48,0]	6,0 [5,7; 20,0]*	8,5 [5,0; 22,5]	6,0 [5,0; 11,5]

Примечание. * – $p < 0,05$ в 1-й группе пациентов; # – $p < 0,05$ во 2-й группе пациентов.

но, $p < 0,05$), чем пациенты без поражения ЩЖ. Таким образом, суставной синдром по множеству параметров (BASDAI, BASFI, BASMI) был значимо хуже у больных АС с тиреоидной патологией, что не исключает возможность наличия общих механизмов суставного и тиреоидного поражения при АС. Подтверждением этого явились результаты корреляционного анализа. Так, достоверные корреляционные связи имелись между уровнем ТТГ и активностью заболевания по индексу BASDAI ($r = 0,61$, $p < 0,01$), индексом функционального состояния больных BASFI ($r = 0,51$, $p < 0,01$); ОАЭП ($r = 0,74$, $p < 0,01$); интенсивностью боли в спине в течение дня ($r = 0,50$, $p < 0,05$), интенсивностью ночной боли в позвоночнике ($r = 0,50$, $p < 0,05$), интенсивностью боли в суставах ($r = 0,40$, $p < 0,05$); уровнем СОЭ ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Была выявлена значимая взаимосвязь уровня АТ к ТПО и активности заболевания по индексу BASDAI ($r = 0,51$, $p < 0,05$), интенсивности боли в суставах ($r = 0,53$, $p < 0,05$), интенсивности боли в энтезисах ($r = 0,50$, $p < 0,05$); числа болезненных суставов ($r = 0,48$, $p < 0,05$), числа припухших суставов ($r = 0,43$, $p < 0,05$), числа воспаленных энтезисов ($r = 0,47$, $p < 0,05$); СОЭ ($r = 0,68$, $p < 0,01$), уровня СРБ ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Значимые корреляционные связи были обнаружены между уровнем АТ к ТГ и активностью заболевания по индексу BASDAI ($r = 0,65$, $p < 0,01$), ОАЭП ($r = 0,47$, $p < 0,05$); интенсивностью боли в спине в течение дня ($r = 0,44$, $p < 0,05$), интенсивностью боли

в суставах ($r = 0,51$, $p < 0,01$), интенсивностью боли в энтезисах ($r = 0,41$, $p < 0,05$); числом воспаленных энтезисов ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Для оценки влияния терапии АС на структурно-функциональное состояние ЩЖ больные АС ($n = 26$) были разделены на 2 группы: получающие стандартную терапию ($n = 11$) и получающие биологическую терапию ($n = 15$). Частота поражения ЩЖ в группах статистически не различалась (1 (9,1 %) и 3 (20 %) соответственно, $p < 0,05$). По параметрам состояния ЩЖ в группах имелось различие в уровне АТ к ткани ЩЖ: у больных, получающих стандартную терапию, уровни АТ к ТПО (3,9 [0,4; 71,5] и 0,5 [0,04; 6,3] мМЕд/мл для 1-й и 2-й групп соответственно, $p > 0,05$) и АТ к ТГ (8,0 [0,9; 24,0] и 1,8 [0,8; 25,9] Ед/мл для 1-й и 2-й групп соответственно, $p > 0,05$) были выше, но статистически незначимо. По функциональному состоянию и размерам ЩЖ, основным клиническим параметрам АС группы были сопоставимы.

На фоне стандартной терапии ($n = 11$) через 6 мес лечения происходило снижение уровня св. Т₃ (3,8 [2,9; 4,7] и 3,2 [2,9; 3,3] пг/мл до и после лечения соответственно, $p = 0,03$), имелась тенденция к снижению уровня св. Т₄ (15,6 [14,1; 17,5] и 13,9 [13,6; 14,3] пмоль/л до и после лечения соответственно, $p = 0,05$). Значимых различий в уровне других гормонов ЩЖ не было. Хотя статистической значимости в уменьшении уровня АТ к ТГ (8,0 [0,9; 24,0] и 2,2 [1,0; 4,5] Ед/мл до и после лечения соответственно, $p > 0,05$) и АТ к ТПО

(3,9 [0,4; 71,5] и 1,4 [0,3; 27,0] мМЕд/мл соответственно, $p > 0,05$) достигнуто не было, все же эта тенденция была весьма отчетливой. Через 6 мес лечения у 1 пациента с исходным субклиническим гипотиреозом произошло повышение уровня ТТГ, что объясняется отсутствием ответа на лечение по критериям ASAS.

На фоне стандартной терапии ($n = 11$) у больных АС объем правой доли ЩЖ по данным УЗИ достоверно уменьшился (5,5 [5,1; 6,1] и 4,2 [4,0; 5,3] мл до и после лечения соответственно, $p = 0,046$), другие параметры размеров ЩЖ значимо не различались.

Значимых различий лабораторных показателей функции ЩЖ и АТ к ткани железы, а также размеров ЩЖ на фоне стандартной терапии в группах больных, достигших ASAS 20 ($n = 2$), ASAS 40 ($n = 4$) и не достигших эффекта ($n = 5$) на фоне базисной терапии, не было. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению уровня АТ к ткани ЩЖ после лечения, кроме того, в группе ASAS 20 имелось отчетливое, хотя и недостоверное снижение уровня АТ к ТПО (67,4 [67,4; 67,4] и 17,4 [0,4; 34,5] мМЕд/мл до и после лечения соответственно, $p > 0,05$).

Лечение инфликсимабом приводило к снижению уровня АТ к ТПО (0,5 [0,04; 6,3] и 0,2 [0,2; 0,4] мМЕд/мл до и после лечения соответственно, $p = 0,015$). Значимых различий в уровне других гормонов ЩЖ не было, хотя отмечалась тенденция к уменьшению уровня ТТГ (2,0 [1,3; 16,0] и 1,3 [1,0; 1,9] мМЕ/мл до и после лечения соответственно, $p > 0,05$).

После терапии инфликсимабом в течение 6 мес по данным УЗИ уменьшились: ширина правой доли (1,7 [1,5; 1,8] см до лечения и 1,6 [1,4; 1,6] см после лечения, $p = 0,032$), перешеек ЩЖ (4,0 [3,1; 4,1] и 3,1 [2,6; 4,0] мм соответственно, $p = 0,045$), другие размеры ЩЖ статистически значимо не различались.

Значимых различий уровня гормонов и АТ к ткани ЩЖ на фоне биологической терапии в группах больных, достигших ASAS 20 ($n = 2$), ASAS 40 ($n = 3$), ASAS частичная ремиссия ($n = 10$), не было. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению уровня обеих генераций АТ к ткани ЩЖ после лечения. Этот эффект мы наблюдали вне зависимости от уровня эффекта ASAS – 20, 40 или группа наибольшего клинико-лабораторного эффекта (ASAS частичная ремиссия). Возможно, статистическая значимость не была достигнута вследствие малого числа групп.

Заключение

Сравнительная оценка эффективности стандартной и биологической противовоспалительной терапии у больных АС показала, что биологическая терапия оказалась более эффективной по основным клинико-лабораторным параметрам в отношении активности и функциональной способности обследованных больных АС. Имелись различия разных видов лечения и в отношении их влияния на структурно-функциональное состояние ЩЖ. Так, уровень АТ к ТПО у пациентов с АС, получавших инфликсимаб, был ниже, чем у пациентов с АС, получавших стандартную терапию (0,2 [0,2; 0,4] и 1,4 [0,3; 27,0] мМЕд/мл соответственно, $p = 0,016$). При сравнении уровня гормонов ЩЖ у больных АС, получавших стандартную и биологическую терапию, статистические различия не выявлялись.

Таким образом, снижение активности и улучшение клинико-лабораторных показателей АС на фоне стандартной и генно-инженерной биологической терапии сопровождалось улучшением функции ЩЖ и снижением уровня АТ к ткани ЩЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Бадюкин В.В. Вольтарен как эталон НПВП в современной ревматологии. Рус мед журн 2007;15(5):335–40.
3. Бочкова А.Г. Комментарии к новым рекомендациям ASAS по использованию ингибиторов фактора некроза

- опухли α при анкилозирующем спондилоартрите. Совр ревматол 2011;(4):7–9.
4. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27(4):361–8.
5. Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спонди-

- литом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS). Совр ревматол 2009;(4):5–10.
6. Anderson J.J., Baron G., van der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44(8):1876–86.