

Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева)

Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Шандор Федорович Эрдес
erdes@iramn.ru

Contacts: Shandor Erdes
erdes@iramn.ru

Поступила 18.11.13



Ш.Ф. Эрдес — заместитель директора по науке, заведующий отделом медико-социальных исследований ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, профессор, д.м.н.

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Новая парадигма терапии анкилозирующего спондилита (АС).
2. Роль нестероидных (НПВП) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).
3. Место терапии ГИБП в лечении АС.

В статье коротко рассказывается об истории лечения анкилозирующего спондилита (АС) и о причинах появления современных подходов к терапии болезни. В сжатой форме представлены основные задачи и принципы нефармакологического и медикаментозного воздействия при АС. Подчеркивается обязательность лечебной физкультуры, поскольку ее роль в сохранении функционального статуса у данной категории больных хорошо доказана. Эффективность физиотерапии и других физических методов воздействия подвергается сомнению из-за слабой доказательной базы. В лекции подчеркивается болезнь-модифицирующая роль нестероидных противовоспалительных препаратов, необходимость их постоянного приема при болезни Бехтерева. В то же время указывается, что базисные противовоспалительные препараты при этом заболевании выполняют сугубо вспомогательную роль, не влияя на прогрессирование болезни. Подчеркивается выраженная клиническая эффективность всех ингибиторов фактора некроза опухоли α , освещены некоторые различия их терапевтического эффекта. Обсуждаются вопросы хирургического лечения, которые ориентированы на коррекцию осложнений заболевания или нежелательных реакций.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; терапия; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; лечебная физкультура.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686–95.

THE BASIC PRINCIPLES OF TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (BECHTEREW'S DISEASE) Sh.F. Erdes

The history of treatment of ankylosing spondylitis (AS) and the reasons behind the development of modern approaches to its therapy are briefly described. The main tasks and principles of non-pharmacological and drug therapies for AS are briefly reported. The need for therapeutic physical training is emphasized, since its role in maintaining the functional status in this group of patients has been proved. The lecture casts doubt on effectiveness of physiotherapy and other physical techniques because of the poor evidence base. The lecture emphasizes the disease-modifying role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and requirement to receive them constantly for patients with Bechterew's disease. Meanwhile, the basic anti-inflammatory drugs in patients with this disease are reported to play an auxiliary role and to have no effect on disease progression. The pronounced clinical effectiveness of all tumor necrosis factor α inhibitors is emphasized; certain differences in their therapeutical effect are described. The problems of surgical treatment, which deal with correction of disease complications or undesirable effects, are discussed.

Keywords: ankylosing spondylitis; therapy; tumor necrosis factor α inhibitors; therapeutic physical training.

For references: Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):686–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-686-95>

Анкилозирующий спондилит — хроническое, прогрессирующее воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее осевой скелет. Частыми клиническими проявлениями болезни служат внеаксиальные (энтезит и артрит периферических суставов) и внескелетные повреждения (псориаз, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит и др.). Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся в основном ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования, как правило, крестцово-подвздошных суставов.

Мнение о возможностях терапии АС за последнее десятилетие кардинально поменялось. Еще в конце XX в. оно было довольно пессимистичным. Считалось, что лечение больных сводится практически только к симптоматическому воздействию (уменьшение боли, скованности, плохого самочувствия), при котором основной целью является максимальное замедление потери функциональных возможностей, в первую очередь позвоночника. Одновременно предпринималась попытка направить прогрессирование процесса пролиферации костной ткани (анкилозирование, синдесмофитообразование) таким образом, чтобы в конечном итоге он приводил к «застыванию» в более или менее физиологичной позе.

Краткая история лечения анкилозирующего спондилита

Еще в начале прошлого века общепринятого медикаментозного лечения АС не существовало, оно основывалось в первую очередь на бальнеотерапии. (При этом в ряде стран, таких, например, как Венгрия или Чехия, ревматология как клиническая дисциплина начала развиваться именно на базе бальнеотерапии.)

В дальнейшем, в 30-е годы XX в., после успешного внедрения J. Forestier в терапию ревматоидного артрита (РА) препаратов золота, была предпринята попытка его использования и при АС. Это было связано не в последнюю очередь с бытовавшим у многих ревматологов того времени представлением, что данное заболевание является клиническим вариантом РА — ревматоидным спондилитом. Однако при АС препараты золота оказались не эффективными.

После неудачи с препаратами золота, в 1936 г. J. Forestier продемонстрировал эффективность при АС еженедельных инъекций радиоактивного элемента тория X (Thorium X). В эти же годы в Великобритании Scott и Hernaman-Jonson начали использовать для лечения АС рентгенотерапию. Тогда же обратили внимание на хороший эффект радона, который является первым продуктом распада радия.

Следует отметить, что 40-е годы XX в. характеризовались активным поиском и других средств для лечения данного заболевания, которые известный американский ревматолог Khan охарактеризовал как «терапия отчаяния». К ним можно отнести попытки использования вакцин, в том числе тифозной, мышьяка и висмута натрия тартрата (bismuth sodium tartrate) и др. Конец этого десятилетия увенчался успехом, так как в 1949 г. удалось показать эффективность фенилбутазона, который был первым из последующей череды НПВП, применявшихся при АС.

После этого, с 50-х годов, на первый план в терапии АС выходят НПВП как единственные эффективные сим-

птоматические средства, позволявшие значительно уменьшить боль и скованность у данной категории больных. Одновременно в эти же годы активно внедряется в клиническую практику обязательное использование лечебной физкультуры (ЛФК).

В 1978 г. в первом отечественном справочнике по ревматологии уже пропагандируется трехэтапная схема лечения АС (поликлиника — стационар — санаторий); впервые вводится понятие поддерживающей терапии НПВП, правда, всего на несколько месяцев после стихания активности, а также профилактика обострений — назначение весной и осенью индометацина. В следующих ревматологических руководствах (1995, 1997) также признается основная роль НПВП в терапии болезни (указывается даже на возможную роль НПВП в торможении процесса прогрессирования), подчеркивается неэффективность системного использования глюкокортикоидов (ГК) и рекомендуется назначение сульфасалазина при наличии поражения периферических суставов; в то же время указано на неэффективность других БПВП. Наряду с официальными рекомендациями в 80–90-е годы прошлого столетия активно внедряются в практику лечения АС методы терапии, не нашедшие места в упомянутых руководствах. Это, в первую очередь, использование миорелаксантов и большого числа различных методов физиотерапии.

Соответственно, в последние десятилетия прошлого столетия терапия АС включала прежде всего использование НПВП, миорелаксантов и БПВП, а также различные средства физического воздействия, в основном ЛФК и многочисленные виды физиотерапии.

В конце XX в. появился новый класс лекарственных препаратов, клинический эффект которых при АС и других спондилоартритах оказался столь выраженным, что на первых этапах их применения вызвал настоящую эйфорию среди ревматологов. Это препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), среди которых для лечения АС в настоящее время в России зарегистрированы адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), инфликсимаб (ИНФ) и этанерцепт (ЭТЦ).

Первое сообщение о клинической эффективности препарата из этой группы при АС появилось в 2000 г. и было основано на пилотном исследовании небольшой группы пациентов, получавших ИНФ [1]. В скором времени эти результаты были подтверждены и в проспективных, контролируемых исследованиях [2, 3]. Уже буквально через год, в 2001 г., появилось сообщение об эффективности второго иФНО α — ЭТЦ [4], а в 2004 г. — и АДА.

На основании проведенных исследований, особенно контролируемых, уже в 2003 г. появились первые рекомендации по использованию иФНО α при АС [5], которые в дальнейшем систематически обновлялись под эгидой международной экспертной группы ASAS (Assessment in AS — оценка при АС). В 2011 г. появились последние, расширенные рекомендации по лечению АС [6], которые были разработаны ASAS. А летом 2013 г. были опубликованы рекомендации по лечению до достижения цели при спондилоартритах [7], созданные по аналогии с T2T (Treat to target — лечение до достижения цели) для РА.

Принципы терапии анкилозирующего спондилита

Ниже представлены основные положения по ведению пациентов с АС, основанные на международных рекомендациях и отечественном опыте.

Положения, на основании которых рекомендуется выстраивать терапию больного анкилозирующим спондилитом [6, 7]:

- АС является потенциально опасным инвалидирующим 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;
- оптимальное ведение пациента с АС требует комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения.

Следует отметить, что лечение пациентов с АС должно быть персонифицировано согласно имеющимся на момент осмотра клиническим проявлениям 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 и наличия факторов неблагоприятного прогноза, а также общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, проводимая сопутствующая терапия, психосоциальные факторы, экономическое благосостояние).

Нефармакологические методы лечения анкилозирующего спондилита

- Среди нефармакологических методов лечения АС основное место должны занимать образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (ЛФК).
- ЛФК больной должен заниматься постоянно, однако если она проводится в группах, под наблюдением инструктора, ее эффективность несколько выше, чем в домашних условиях.
- Эффективность других нефармакологических методов лечения АС, таких как физиотерапия (разные виды электро- и фонофореза, лазеротерапии и т. п.), массаж, акупунктура и др., имеет слабую доказательную базу, поэтому в настоящее время они не рассматриваются в качестве официально рекомендуемых терапевтических средств.

Задачами ЛФК при АС являются:

- 1) уменьшение прогрессирования анкилозов (при обездвиженности пациента контрактуры и анкилоз развиваются быстрее);
- 2) профилактика и лечение деформаций и нарушений осанки;
- 3) увеличение силы ослабленных групп мышц, уменьшение мышечного спазма и боли;
- 4) развитие правильной двигательной компенсации, правильного двигательного стереотипа;
- 5) увеличение дыхательной способности легких;
- 6) улучшение общего самочувствия больного.

Комментарии [6, 8, 9]

ЛФК должна быть обязательным компонентом всех терапевтических программ у больных АС, так как ее роль в сохранении функционального статуса у данной категории больных хорошо доказана. Пациенты, регулярно занимающиеся физкультурой, длительно сохраняют относительно хорошее функциональное состояние опорно-двигательного аппарата и способность работать, несмотря на продвинутые стадии заболевания. Независимо от самочувствия, пациентам каждое утро следует начинать с лечебной гимнастики. ЛФК нужна и в тех случаях, когда подвижность позвоночника уже резко ограничена и нет надежды на ее полное восстановление. Она значительно улучшает вентиляцию легких, которая снижается из-за поражения реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленений. Недостаточная вентиляция легких благоприятствует развитию их патологии.

В России при лечении АС широко используются различные виды физиопроцедур — электрофорез с солями лития или кальция, нафталанотерапия, грязелечение, криотерапия, магнито- и лазеротерапия, фонофорез с гидрокортизоном, радоновые ванны и др. Однако эффективность всех этих методов имеет очень низкую доказательную базу, поэтому рекомендовать их официально не представляется возможным. Использование физиотерапии в реальной клинической практике оправдывает только получаемый психологический эффект (эффект плацебо) при практическом отсутствии нежелательных реакций (НР).

Несмотря на большое число методов аппаратной физиотерапии, в литературе не встречается доказательных научных работ по изучению их эффективности. Возможно, это связано с массивной медикаментозной терапией, которую применяют параллельно с физиотерапевтическим курсом лечения, и, как следствие, с невозможностью выделения чистого фактора. В связи с этим стоит заметить, что ко многим методам аппаратной физиотерапии нельзя подобрать имитационную модель для сравнения, что вызывает потерю интереса для многих исследователей.

Фармакологическая (медикаментозная) терапия

Основными целями лекарственной терапии являются: уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление развития (предотвращение) структурных повреждений.

Лекарственные средства, активно используемые и рекомендуемые для лечения анкилозирующего спондилита

- НПВП;
- анальгетики;
- ГК;
- БПВП;
- иФНОα.

Среди всех лекарственных средств, конечно, НПВП являются наиболее востребованными и наиболее долго применяемыми при АС. История их использования начинается с 1949 г., когда впервые была показана эффективность фенилбутазона при этом заболевании. В дальнейшем (1965) второе поколение НПВП, представленное сначала индометацином, а затем диклофенаком, было введено в клиническую практику и нашло свое применение при АС. С 80-х годов XX в. наблюдается лавинообразное нарастание числа НПВП с большой вариабель-

ностью их основных фармакологических и фармакокинетических свойств. С момента выхода первого отечественного справочника ревматолога (1978) эти лекарственные средства в первую очередь рекомендуются для лечения АС.

Основные положения по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите

- НПВП являются препаратами первой линии у больных АС.
- У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной.
- Длительный непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни.
- При назначении НПВП необходимо учитывать риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек и проводить соответствующий мониторинг.

Комментарии [6, 9–17]

НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии болезни и выраженности клинической симптоматики. При их назначении определенному больному следует учитывать фармакокинетику препарата, его эффективность и индивидуальный профиль риска развития НР.

Основной целью назначения НПВП является устранение воспаления и связанной с ним боли, что достигается обычно в течение 1–2 нед, реже требуется более длительный период лечения для определения оптимальной дозы лекарства. Эффективность НПВП является дозозависимой, т. е. при недостаточном эффекте средних терапевтических доз их следует наращивать до максимально допустимых, чтобы достигнуть желаемого эффекта. Недостаточная эффективность назначенного препарата в максимальных терапевтических дозах в течение не менее 2 нед 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. Следует отметить, что эффект замедления прогрессирования костной пролиферации при АС, по-видимому, не зависит от активности болезни. Поэтому НПВП желателен назначать для постоянного применения, снижая дозу при достижении клинического эффекта, но не отменяя препарат полностью. Даже при хорошем клиническом эффекте терапии иФНОα, при достижении полной или частичной клинической ремиссии, не следует полностью отменять НПВП, нужно сохранить небольшую поддерживающую дозу для замедления костной пролиферации.

Если ведущим симптомом болезни является утренняя скованность и/или ночная боль в позвоночнике, необходимо назначение ретардных (пролонгированных) форм НПВП в более позднее вечернее время.

НПВП при АС рассматриваются не только как обезболивающие, но в первую очередь как высокоэффективные противовоспалительные и, возможно, антиостеопролиферативные средства.

АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме дорогостоящего лечения

иФНОα. При этом заболевании к НПВП необходимо относиться как к «базисным препаратам».

Длительный прием НПВП у части больных сопровождается НР. Поэтому очень важно подробно собирать фармакологический анамнез, тщательно контролировать в динамике состояние здоровья больных и подбирать препарат с оптимальным соотношением переносимость/эффективность/риск. Четких, общепринятых рекомендаций по мониторингу при очень длительном (>6 мес) приеме НПВП в настоящее время не существует; предлагается проводить анализ мочи, исследовать уровень ферментов печени и си-вороточный креатинин и измерять артериальное давление через 1 мес после начала терапии НПВП и в дальнейшем каждые 3–6 мес, а также проводить гастродуоденоскопию каждые полгода.

Центральные анальгетики при анкилозирующем спондилите

- Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы дополнительно для краткосрочного лечения АС, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана и/или плохо переносится.

Комментарий [6]

Следует отметить, что по данному классу лекарственных препаратов практически не имеется исследований и, соответственно, отсутствует доказательная база по их применению при АС. Возможность их использования основывается на мнении авторов рекомендаций ASAS и отечественных специалистов.

В настоящее время считается, что при выраженной боли у пациентов с АС опиоидные анальгетики, как и при других хронических заболеваниях, могут быть использованы в качестве альтернативы НПВП или дополнительного обезболивания, однако при АС они слабее влияют на боль, чем НПВП. Анальгетики могут быть эффективны в поздней стадии АС, так как боль у этих больных может быть вызвана не только воспалением.

Применение глюкокортикоидов при анкилозирующем спондилите

- Системное применение ГК (в таблетках) как при аксиальной форме АС, так и при наличии артрита периферических суставов или энтезита не рекомендуется.
- Локальное введение ГК можно использовать при периферическом артрите, сакроилиите и энтезите.
- Местное лечение ГК высокоэффективно при остром переднем увеите.
- У больных с высокой активностью заболевания и недостаточным эффектом НПВП можно использовать внутривенное введение высоких доз ГК (1000–1500 мг) в течение 1–3 дней («пульс-терапия»).

Комментарии [6, 9, 18–20]

К сожалению, и эта позиция не имеет достаточной доказательной базы и основывается на мнении экспертов ASAS или отечественных специалистов.

В первую очередь следует отметить, что системное применение ГК в низких и средних дозах при поражении позвоночника и артрите периферических суставов не рекомендуется из-за их низкой эффективности или полной неэффективности. С другой стороны, высокие дозы ГК в таблетках эффективны, но такое лечение имеет и высокий риск развития неблагоприятных реакций.

Локальное введение ГК (в суставы, энтезисы) может быть использовано для достижения быстрого местного противовоспалительного эффекта при отсутствии противопоказаний к проведению данного вида терапии, однако их эффект также часто очень краткосрочен. Из-за сложности доступа введение ГК в область крестцово-подвздошных суставов должно проводиться под контролем ультразвукового исследования (УЗИ).

Данные, полученные отечественными авторами, показывают, что внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона в течение 3 дней в суммарной дозе 1000–1500 мг может вызвать существенное уменьшение всех клинических проявлений заболевания (длительность утренней скованности, боль и т. д.) с продолжительностью эффекта от 2 нед до 1 года. Переносимость этого метода лечения удовлетворительная, серьезные НР редки.

Базисные противовоспалительные препараты и анкилозирующий спондилит

- Для лечения аксиального варианта АС не рекомендуется назначение БПВП, таких как сульфасалазин (СУЛЬФ), метотрексат (МТ) или лефлуномид (ЛЕФ).
- У пациентов с периферическим артритом рекомендуется терапия СУЛЬФ (в дозе до 3 г в сутки) длительностью не менее 3 мес.

Комментарии [6, 9, 11, 21–25]

При аксиальном варианте АС в контролируемых исследованиях не показана эффективность традиционных для РА БПВП, таких как МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ. Наблюдавшееся при такой терапии снижение BASDAI и СОЭ значительно не отличалось от плацебо. Также ни в одном исследовании не описано торможения прогрессирования АС при назначении БПВП.

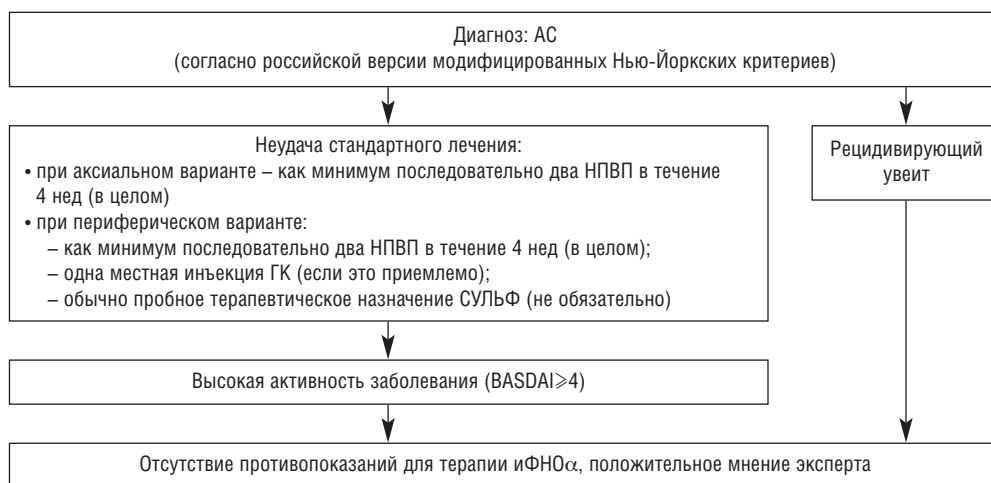
Терапия СУЛЬФ при АС показала определенную эффективность при наличии периферического артрита. На ее фоне наблюдалось уменьшение BASDAI и интенсивности боли, СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). Однако суммарные результаты клинических испытаний СУЛЬФ у больных АС противоречивы, и, по-видимому, вопрос о степени его эффективности у больных АС будет уточняться. Волнообразность течения АС, спонтанные ремиссии, особенно в первые годы болезни, одновременное применение НПВП, судя по всему, значительно влияют на результаты и выводы многочисленных исследований.

Данные об эффективности МТ при АС ограничены, и не существует рекомендаций, основанных на доказательной базе. По данным Кохрановского обзора, можно утверждать, что эффективность МТ при АС остается до конца не изученной. Небольшое число участников, а также использование низких доз препарата в этих исследованиях не позволяют сделать окончательный и однозначный вывод о целесообразности его применения у больных АС. В одном открытом исследовании не доказана эффективность подкожно вводимого МТ при аксиальном варианте АС.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α и анкилозирующий спондилит

- Эффективность всех иФНО α по отношению к основным проявлениям болезни (спондилит, артрит, энтезит) практически одинакова.
- При аксиальном варианте АС иФНО α не обязательно сочетаются с назначением БПВП.
- При назначении иФНО α следует учитывать наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений, вероятность развития НР и предпочтительный способ введения препарата.
- При потере эффективности одного из иФНО α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого иФНО α .
- При достижении длительной клинической ремиссии рекомендуется не уменьшать дозу данного иФНО α , а увеличивать интервал между его введениями.
- Терапия, начатая на ранних стадиях болезни, эффективнее, чем начатая на поздних.
- Длительная терапия иФНО α приводит к замедлению прогрессирования болезни и позволяет остановить прогрессирование деструкции тазобедренных суставов, обусловленной кокситом.

Согласно международным и отечественным рекомендациям, в обобщенном виде представленным на рисунке, иФНО α должны назначаться больному АС (диагноз согласно российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев) при высокой активности (BASDAI $\geq$ 4), сохраняющейся несмотря на стандартную терапию (НПВП при аксиальном варианте болезни, и НПВП в сочетании с СУЛЬФ и локальным лечением ГК при периферическом варианте). Следует обратить внимание на то, что назначать иФНО α при АС можно не



Рекомендации по инициации терапии иФНО α при АС

только при высокой активности болезни, но и пациентам без признаков активности со стороны опорно-двигательного аппарата, однако при наличии таких факторов неблагоприятного прогноза, как рецидивирующий передний увеит, который не поддается стандартной терапии, или прогрессирующий деструктивный коксит. Данная терапия возможна только после исключения противопоказаний; в первую очередь необходимо провести скрининг на туберкулез.

Комментарии [6, 9, 26–51]

При отсутствии противопоказаний для применения иФНОα их следует назначать больным АС, соответствующим *российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС*. Использование этих критериев позволяет верифицировать диагноз на ранней, дорентгенологической, стадии болезни.

Хотя сравнительных исследований по эффективности разных иФНОα при АС не проводилось, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все четыре разрешенных к использованию иФНОα (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ) практически одинаково влияют на основные клинические проявления заболевания (спондилит, артрит и энтезит). Также было показано, что они хорошо купируют костномозговое воспаление, выявляемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В настоящее время в России при АС разрешены к применению ИНФ (5 мг/кг 1 раз в 2 мес), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед), ЭТЦ (50 мг 1 раз в неделю или 25 мг 2 раза в неделю), ГЛМ 50 мг (1 раз в месяц).

Доказано, что эффективность иФНОα намного выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако при развернутой и поздней стадиях заболевания они также часто дают хороший клинический эффект. Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при рентгенологически выявляемом полном анкилозе позвоночника.

При достижении клинического эффекта (клинической ремиссии) не следует сразу снижать дозу, удлинять интервал между введениями препарата или отменять его. Пациент должен не менее 3 мес получать прежнюю дозу иФНОα с прежним интервалом введения, и только затем, в зависимости от самочувствия, появится возможность постепенно удлинять интервалы. Следует подчеркнуть, что при достижении клинической ремиссии не рекомендуется полностью отменять НПВП, так как их влияние на прогрессирование АС проявляется только при непрерывном приеме и не зависит от активности болезни.

иФНОα практически не влияют на рентгенологическое прогрессирование заболевания (образование новой кости) в течение первых 2–4 лет терапии. Имеются данные о замедлении формирования синдесмофитов при их длительном использовании (>4 лет), т. е. торможение прогрессирования болезни наступает после их длительного и непрерывного применения.

Имеются различия в эффективности между препаратами, ингибирующими ФНОα, по влиянию на внескелетные проявления АС. При воспалительных заболеваниях кишечника необходимо использовать только моноклональные антитела (ИНФ, АДА), а при увеите их эффективность несколько выше, чем у растворимых рецепторов (ЭТЦ). Однако при невозможности применения моноклональных антител к ФНОα у больных АС с увеитом ЭТЦ может быть адекватной заменой.

Перед назначением иФНОα обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту, диаскин-тест или квантифероновый тест и рентгенография легких), который повторяют каждые 6 мес на фоне терапии.

Если в течение 12 нед терапии одним из иФНОα пациент не достигает 20% улучшения, его следует перевести на другой иФНОα. При этом эффективность второго иФНОα будет выше, если первый отменен из-за потери эффективности, а не вследствие первичной неэффективности.

Предикторами хорошего клинического ответа на иФНОα являются молодой возраст, короткая длительность болезни, высокий уровень СРБ, а также наличие воспаления в позвонках и других костных структурах, обнаруживаемое при МРТ.

Другие генно-инженерные биологические препараты при анкилозирующем спондилите

В настоящее время еще нет общепринятых доказательств, что какой-либо другой, помимо иФНОα, генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) эффективен при АС.

Комментарии [6, 39, 52–56]

К сожалению, в настоящее время практически нет альтернативы иФНОα среди ГИБП при лечении АС. Отдельные работы показывают неэффективность АБЦ, ТЦЗ и др., хотя на единичных больных показано, что эти лекарства несколько снижают лабораторную активность, практически не влияя на другие клинические параметры. Появился положительный отечественный опыт применения ритуксимаба среди больных АС, который показывает, что данная терапия может быть альтернативой иФНОα при невозможности их использования, особенно у пациентов с периферическим артритом и высокой лабораторной активностью.

Хирургическая помощь при анкилозирующем спондилите

Хирургическое лечение у больных АС ориентировано на коррекцию осложнений заболевания или НР терапии и показано при развитии выраженных деформаций позвоночника, переломах позвонков, стенозе позвоночного канала и поражении суставов (в первую очередь, тазобедренных), а также сердца.

Комментарии [1, 57–64]

К сожалению, в настоящее время еще нет четких рекомендаций, когда, кому, почему и в каком объеме проводить хирургическое вмешательство при АС. Однако уже очерчены некоторые проблемы, связанные в том числе и с этим заболеванием. К ним можно отнести особенности применения лекарств в предоперационном периоде, сложности во время проведения самой операции, выбор метода физиотерапии в послеоперационном периоде и др.

Например, хирургическое лечение кифотической деформации позвоночника при АС сопряжено с риском развития неврологических осложнений, в связи с чем показано только при тяжелом кифозе и невосполнимой потере горизонтального видения. Однако у этих больных обычно очень выражен остеопороз позвоночника и, соответственно, хирургическое и медикаментозное лечение крайне затруднены.

Хирургическое вмешательство при переломах позвонков может понадобиться для стабилизации перелома и предотвращения неврологического дефицита.

При подвывихе в атлантоаксиальном и атлантозатылочном суставах хирургическое лечение может потребоваться

даже при отсутствии неврологической симптоматики, в тех случаях когда подвывих прогрессирует, в частности, пациента беспокоят выраженная боль и нарастание нестабильности.

Пациентам, у которых развивается дисфункция кишечника или мочевого пузыря, онемение в области промежности, должно быть немедленно проведено МРТ-исследование с целью исключения синдрома конского хвоста, вторичного по отношению к стенозу позвоночного канала. Наличие синдрома конского хвоста является показанием для проведения декомпрессии в течение 48 ч с целью предотвращения необратимой потери функции органов малого таза и нижних конечностей.

Протезирование тазобедренного сустава показано при наличии выраженных, стойких болей, нарушении функции и выявлении рентгенологических признаков структурных изменений независимо от возраста. В среднем такая потребность возникает у 5–7% больных АС. В аналогичных случаях может понадобиться протезирование других суставов, чаще коленных.

Учитывая риск развития гетеротопической оссификации в послеоперационном периоде, через 3 дня после операции, рекомендуется назначение НПВП.

При развитии осложнений со стороны сердца может потребоваться замена аортального клапана или имплантация кардиостимулятора.

У детей в случае развития контрактур тазобедренного сустава при сохранной структуре головки бедренной кости и/или незавершенном росте скелета могут с успехом использоваться малотравматичные хирургические методы лечения — аддуктомиофасциотомия, капсулотомия. Тяжелое течение тарзита с прогрессированием функциональных нарушений и нарушением опороспособности может являться показанием для выполнения артрореза таранноладьевидного сустава и/или артропластической операции.

Прогрессирующее течение увеита с развитием осложненной катаракты также может потребовать оперативного лечения.

Особенности фармакотерапии у детей и подростков

При ювенильном АС применяются те же фармакологические группы препаратов, но с учетом свойственных для педиатрического контингента пациентов особенностей фармакотерапии:

1) необходимо учитывать зарегистрированные показания (и возрастной рубеж зарегистрированных показаний) с учетом соответствующих расчетных доз;

2) следует принимать во внимание, что из-за преобладания периферического артрита над аксиальной симптоматикой у детей с ювенильным АС эффективность БПВП (МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ) и системных ГК может быть выше, чем у взрослых больных АС. Таким образом, буквальная экстраполяция рекомендаций по терапии АС у взрослых на педиатрическую популяцию больных ювенильным АС не вполне корректна.

Заключение

За последнее десятилетие резко изменились терапевтические подходы и требования к качеству лечения больных АС. Полученные за этот период новые знания показали важнейшую, первичную роль в лечении заболевания НПВП, которые не только облегчают симптоматику, но и модифицируют течение болезни. С другой стороны, такие лекарственные средства, как ГК или БПВП, при АС выполняют чисто вспомогательную роль, слабо влияя на клинические проявления болезни и не меняя естественную эволюцию процесса. Появившиеся недавно иФНОα характеризуются очень высокой стоимостью, но их молниеносный клинический эффект и влияние на качество жизни, при отсутствии более дешевой альтернативы, заставляют врачей все чаще и чаще к ним прибегать при лечении спондилоартритов. Кроме того, за последнее время удалось показать, что длительное их назначение позволяет замедлить прогрессирование болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jun;59(6):428–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.6.428> (описан первый опыт применения ИНФ).
2. Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab — a one year follow up. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2936–7. PMID: 11762956. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2936::AID-ART483%3E3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2936::AID-ART483%3E3.0.CO;2-M).
3. Kruithof E, van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up. *Ann Rheum Dis.* 2002 Mar;61(3):207–12. PMID: 11830424. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.3.207>.
4. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthritis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2112–7. PMID: 11592375. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9%3C2112::AID-ART363%3E3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9%3C2112::AID-ART363%3E3.0.CO;2-H).
5. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. 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;62(9):817–24. Review. PMID: 12922952 (первые международные рекомендации по использованию иФНО при АС).
6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027 (основные международные рекомендации по лечению АС).
7. 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 1;73(1):6–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8 (программа T2T для спондилоартритов).
8. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD002822. DOI: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.
9. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
10. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial.

- Arthritis Rheum. 2005 Jun;52(6):1756–65. PMID: 15934081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21054> **(исследование, доказавшее патогенетическую роль НПВП при АС).**
11. Akkoc N, van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):539–57. PMID:16777581. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003>.
12. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):929–38. DOI: 10.1002/art.23275.
13. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1317–25. DOI: 10.1093/rheumatology/keq078. Epub 2010 Apr 1.
14. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. 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 Oct;71(10):1616–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201252 **(показано торможение прогрессирования АС при приеме НПВП на популяционной когорте больных).**
15. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601–11. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.08.005.
16. Тюхова ЕЮ, Бочкова АГ, Левшакова АВ и др. Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли α и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магнито-резонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):49–54 **(показано влияние НПВП на костномозговое воспаление при АС).** [Tyukhova EY, Bochkova AG, Levshakova AV, et al. Evaluation of the effects of tumor necrosis factor- α inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on spinal inflammatory changes from magnetic resonance imaging data in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):49–54.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-709>.
17. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013, 136 с. **(представлены в том числе и рекомендации по мониторингу при длительном приеме НПВП).** [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG i dr. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike*. Moscow: IMA-PRESS; 2013, 136 p.]
18. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 1;73(1):243–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203055. Epub 2013 Apr 26 **(показана эффективность высоких доз преднизолона при АС).**
19. Бочкова АГ. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. *Современная ревматология*. 2011;(1):76–9. [Bochkova AG. Rol' glyukokortikoidov v lechenii spondiloartritov. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):76–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-656>.
20. Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, et al. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):719–22. PMID: 10743815.
21. Чепелева СН, Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Контролируемая оценка эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2001;(4):32–7 **(показан определенный положительный эффект сульфасалазина при АС).** [Chepeleva SN, Sigidin YaA, Lukina GV. Kontroliruemaya otsenka effektivnosti sul'fasalazina pri ankiloziruyushchem spondiloartrite. *Rheumatology Science and Practice*. 2001;(4):32–7.]
22. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004800. PMID: 15846731.
23. Steiman AJ, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, et al. Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) improve pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1105–20. DOI: 10.1007/s00296-012-2619-6. Epub 2013 Jan 6.
24. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD004524. DOI: 10.1002/14651858.CD004524.pub4.
25. Can M, Aydn SZ, Nigdelioglu A, et al. Conventional DMARD therapy (methotrexate-sulphasalazine) may decrease the requirement of biologics in routine practice of ankylosing spondylitis patients: a real-life experience. *Int J Rheum Dis*. 2012 Dec;15(6):526–30. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01817.x.
26. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i2–36. DOI:10.1136/ard.2010.146852.
27. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1107–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq008>.
28. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Кузикянц КХ и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2010;(6):16–22 **(представлен отечественный опыт длительного применения иФНО при АС).** [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyants KK. Experience with long-term infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;(6):16–22.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-818>.
29. Inman RD, Maksymowich WP; CANDLE Study Group. A Double-blind, Placebo-controlled Trial of Low Dose Infliximab in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1203–10. DOI:10.3899/jrheum.091042. Epub 2010 Mar 15 **(показана эффективность при АС 3 мг/кг ИНФ).**
30. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Дубинина ТВ и др. Первый опыт применения адалимумаба у больных анкилозирующим спондилитом: клиническое и МРТ-сопоставление результатов терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2010;(1):67–74. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Dubinina TV, et al. The first experience in using adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: clinical and mricomparisons of the results of therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;(1):67–74.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1408>.
31. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):973–81. DOI:10.1136/ard.2010.147744 **(охарактеризованы факторы, влияющие на эффективность иФНО при АС).**
32. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2–45. PMID 22460137.1.
33. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowich WP, et al., for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use

- of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):905–8. DOI:10.1136/ard.2011.151563.
34. Dongxue Wang, Li Ma, Donghai Wu. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. Letters to the Editor. Joint Bone Spine. 2011;78:528–537. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.03.023.
35. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):590–6. PMID 21372193.1 **(показана разница в эффективности ЭТЦ и СУЛЬФ как по клиническим, так и по МРТ-данным).**
36. Meric JC, Mulleman D, Ducourau E, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: an observational open-label study. Ther Drug Monit. 2011;33(4):411–6. PMID 21743380.1.
37. Эрдеc ШФ. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2012;52 приложение 3:11–6 **(представлен обзор по эффективности и переносимости ГЛМ при AC).** [Erdes ShF. Primenenie golimumaba pri ankiloziyushchem spondilite. Rheumatology Science and Practice. 2012;52 Suppl 3:11–6.]
38. Gensler L, Inman R, Deodhar A. The «knowns» and «unknowns» of biologic therapy in ankylosing spondylitis. Am J Med Sci. 2012;343(5):360–3. PMID 22543538.1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318251406c>.
39. Braun J, Baraliakos X, Hermann K-GA, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. Ann Rheum Dis. 2013 May 3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075 **(показано, что при AC 100 мг ГЛМ не эффективнее, чем 50 мг раз в месяц).**
40. Эрдеc ШФ. Эффективность адалимумаба при увеитах у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2012;(1):65–8. [Erdes SF. Efficacy of adalimumab in uveitis in patients with ankylosing spondylitis. Modern Rheumatology Journal. 2012;(1):65–8.]
41. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1212–5. PMID 22440819.1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010> **(обсуждаются вопросы ремиссии при AC и частота ее развития при приеме ЭТЦ и СУЛЬФ).**
42. Эрдеc ШФ. Этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2012;53 приложение 4:28–34. [Erdes SF. Etanercept v terapii ankiloziyushchego spondilita. Rheumatology Science and Practice. 2012;53 prilozhenie 4:28–34.]
43. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis — a five-year update. Expert Opin Biol Ther. 2013;13(11):1599–611. DOI: 10.1517/14712598.2013.839653.
44. Эрдеc ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–78 **(представлена российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев, позволяющих диагностировать AC на до рентгенологической стадии).** [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(4):365–78.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
45. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013;31 Suppl 78:S33–S36 **(что такое ремиссия при AC и прекращение терапии иФНО).**
46. Song I-H, Haibel H, Poddubnyy D, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. Clin Exp Rheumatol. 2013;31 Suppl 78:S37–S42 **(показана возможность достижения ремиссии при раннем аксиальном спондилоартрите, которая не требует биологической терапии для поддержания).**
47. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFASST study, Part 1. Ann Rheum Dis. 2014 Jan 1;73(1):101–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203201. Epub 2013 May 21 **(несмотря на хороший клинический эффект на фоне иФНОα, НПВП не следует отменять).**
48. Song IH, Weil A, Hermann KG, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):823–5. PMID 23172749.1 **(показано, что клинически нерентгенологический спондилоартрит идентичен AC, но лучше отвечает на терапию).**
49. 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.
50. van der Horst-Bruinsma IE. Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):789–90. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202908.
51. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. DOI: 10.1002/art.38070 **(иФНОα редуцируют рентгенологическое прогрессирование примерно на 50%, особенно при ранней инициации и длительном использовании).**
52. Malochet-Guinamand S, Soubrier M. Mixed effect of tocilizumab in spondylarthritis. Comments the article by Wendling et al. entitled «Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis». Joint Bone Spine. 2010;77:624–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.09.002.
53. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1108–10. DOI: 10.1136/ard.2010.145946 **(эффективность абатацепта не показана).**
54. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2013;72(9):1475–80. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201915 **(результаты неоднозначны, вторая стадия клинических исследований).**
55. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis. 2014 Jan 1;73(1):95–100. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203559. Epub 2013 Jun 13 **(показали, что тоцил не эффективен).**
56. Протопопов МС, Салихов ИГ, Якупова СП и др. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):48–51 **(утверждается, что ритуксимаб может быть альтернативой при лечении AC, если иФНО не могут быть использованы).** [Protopopov MS, Salikhov IG, Yakupova SP, et al. Experience with rituximab in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):48–51.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1201>.
57. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in

- patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J. 2009;18(2):145–56. PMID 18791749.1.
58. Sapkas G, Kateros K, Papadakis SA, et al. Surgical outcome after spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:96. PMID 19646282.1 (обсуждаются операционный опыт и сложности по ходу операций по поводу переломов позвоночника при АС).
59. Anwar F, Al Khayer A, Fraser M, Allan DB. Concomitant cervical and thoracic spinal fractures in ankylosing spondylitis: A case report and review of literature. Injury Extra. 2009;40(11):242–5. DOI:10.1016/j.injury.2009.06.169 (описана клиническая картина и дифференциальная диагностика переломов позвоночника при АС).
60. Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP, et al. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes. J Spinal Disord Tech. 2009;22(2):77–85. PMID 19342927.1.
61. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology (Oxford). 2010;49:73–81. PMID: 19605374.1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep174> (примерно 5% больных АС в Европе требуется тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов).
62. Kiaer T, Gehrchen M. Transpedicular closed wedge osteotomy in ankylosing spondylitis: results of surgical treatment and prospective outcome analysis. Eur Spine J. 2010;19:57–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-009-1104-8>.
63. Guan M, Wang J, Zhao L, et al. Management of hip involvement in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2013;32(8):1115–20. PMID 23624589 (обсуждаются проблемы и причины эндопротезирования тазобедренных суставов при АС).
64. Westerveld LA, van Bommel JC, Dhert WJA, et al. Clinical outcome after traumatic spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders compared with control patients. Spine J. 2013 Aug 27. pii: S1529-9430(13)00713–4. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.06.038 (приведены данные об операциях и причинах смерти больных АС после травмы позвоночника).

Вопросы для самоконтроля по теме лекции

- Лучше замедляют прогрессирование АС:
 - НПВП
 - СУЛЬФ
 - МТ
 - иФНОα
- В настоящее время для лечения АС разрешены к применению:
 - ИНФ
 - Ритуксимаб
 - Тоцилизумаб
 - Все вышеперечисленные препараты
 - Ни один из вышеперечисленных препаратов
- Доза ИНФ при лечении АС составляет в расчете на 1 кг массы тела пациента:
 - <3 мг
 - 3 мг
 - 3–5 мг
 - 5 мг
 - >5 мг
- В настоящее время среди БПВП наиболее эффективным при АС с поражением периферических суставов считается:
 - МТ
 - ЛЕФ
 - СУЛЬФ
 - Ауранофин
 - Ни один из вышеперечисленных препаратов
- Необходимая длительность применения НПВП для оценки клинического эффекта при АС составляет:
 - 2–3 дня
 - 1 нед
 - 2 нед
 - 1 мес
- При развитии клинической ремиссии у больных АС на фоне терапии иФНОα рекомендуется:
 - Снизить дозу препарата при неизменном интервале введения
 - Увеличить интервал введения препарата при неизменной дозе
 - Уменьшить дозу и увеличить интервал введения препарата

Ответы — на с. 710