

# Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$ в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит

Лапшина С.А.<sup>1</sup>, Дубинина Т.В.<sup>2</sup>, Бадюкин В.В.<sup>3</sup>, Бочкова А.Г.<sup>4</sup>,  
Бугрова О.В.<sup>5</sup>, Гайдукова И.З.<sup>6</sup>, Годзенко А.А.<sup>3</sup>, Дубиков А.А.<sup>7</sup>, Иванова О.Н.<sup>8</sup>,  
Коротаева Т.В.<sup>2</sup>, Несмеянова О.Б.<sup>9</sup>, Никишина И.П.<sup>2</sup>, Оттева Э.Н.<sup>10</sup>, Раскина Т.А.<sup>11</sup>,  
Ребров А.П.<sup>6</sup>, Румянцева О.А.<sup>2</sup>, Ситало А.В.<sup>12</sup>, Смирнов А.В.<sup>2</sup>, Эрдес Ш.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; <sup>8</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; <sup>9</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; <sup>10</sup>ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; <sup>11</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>12</sup>МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия  
<sup>1</sup>420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>3</sup>125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; <sup>4</sup>140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; <sup>5</sup>460000 Оренбург, ул. Советская, 6; <sup>6</sup>410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>7</sup>690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; <sup>8</sup>394066 Воронеж, Московский проспект,

Представлен обзор рекомендаций по использованию ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит. Приведены данные об эффективности иФНО $\alpha$  у пациентов с нерентгенологическим аксСпА. На основании международных и отечественных рекомендаций сформулированы показания к назначению данной терапии, критерии оценки ее эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; эффективность; безопасность.

**Для ссылки:** Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-79.

## TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, INCLUDING ANKYLOSING SPONDYLITIS

Lapshina S.A.<sup>1</sup>, Dubinina T.V.<sup>2</sup>, Badokin V.V.<sup>3</sup>, Bochkova A.G.<sup>4</sup>, Bugrova O.V.<sup>5</sup>, Gaidukova I.Z.<sup>6</sup>,  
Godzenko A.A.<sup>3</sup>, Dubikov A.A.<sup>7</sup>, Ivanova O.N.<sup>8</sup>, Korotaeva T.V.<sup>2</sup>, Nesmeyanova O.B.<sup>9</sup>, Nikishina I.P.<sup>2</sup>,  
Otteva E.N.<sup>10</sup>, Raskina T.A.<sup>11</sup>, Rebrov A.P.<sup>6</sup>, Rummyantseva O.A.<sup>2</sup>, Sitalo A.V.<sup>12</sup>, Smirnov A.V.<sup>2</sup>, Erdes Sh.F.<sup>2</sup>

The paper provides guidelines for the use of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors in the treatment of patients with axial spondyloarthritis (axSpA), including ankylosing spondylitis. It gives data on the efficacy of TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with non-radiographic axSpA. By using international and Russian guidelines, the authors lay down indications for this therapy and criteria for evaluation of its efficiency and safety.

**Key words:** axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors; efficacy; safety.

**For reference:** Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):75-79.

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся в основном ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования, как правило, КПС [1, 2].

Возможности терапии АС в настоящее время существенно расширились. Появившийся за последние полтора десятилетия новый класс лекарственных средств — ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) — обеспечивают быстрое клиническое улучшение и положительное влияние на качество жизни при СпА [2–6]. Кроме того, имеются данные, что при длительном их применении замедляется прогрессирование болезни [7].

Первое сообщение о клинической эффективности иФНО $\alpha$  при СпА опубликовано

в 2000 г. Эти данные были получены в пилотном исследовании небольшой группы пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) [8]. Позже результаты были подтверждены и в проспективных контролируемых исследованиях [9, 10]. В 2001 г. появились данные об эффективности этанерцепта (ЭТЦ) [11], в 2004 г. — адалимумаба (АДА), в 2008 г. — голимумаба (ГЛМ) [12] и в 2013 г. — цертолизумаба пэгола (ЦЗП) [13].

На основании проведенных исследований в 2003 г. были созданы первые рекомендации по использованию иФНО $\alpha$  при АС [14]. В дальнейшем под эгидой Международной экспертной группы по изучению спондилоартритов (ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society) они систематически обновлялись. В 2011 г. появились расширенные рекомендации по применению иФНО $\alpha$  у пациентов с аксиальным СпА (аксСпА) [15], а летом 2013 г. были опубликованы рекомендации по лечению СпА до достижения цели [16].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, иФНО $\alpha$  должны назначаться пациенту с диагнозом АС, установленным на основании модифицированных Нью-

151; \*454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; \*\*680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; \*\*\*650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; \*\*107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

\*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; Kazan, Russia; \*\*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; \*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; \*Agat Medical Center, Egorievsk, Moscow Region, Russia; \*Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; \*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; \*Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; \*Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; \*Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; \*\*Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; \*Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; \*\*Society of Mutual Assistance in Bechterew's Disease, Moscow, Russia \*49, Butlerov St., Kazan 420012; \*\*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; \*\*2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; \*50, Ryazanskaya St., Egorievsk, Moscow Region 140300; \*6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; \*\*112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; \*\*2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; \*\*151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; \*\*70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; \*\*9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; \*\*22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; \*\*9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

**Контакты:** Татьяна Васильевна Дубинина; [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

**Contact:** Tatiana Dubinina; [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

Поступила 16.02.16

Йоркских критериев, или больным аксСпА, соответствующим критериям ASAS 2009 г. [17]. При этом должна присутствовать высокая активность заболевания: BASDAI  $\geq 4,0$  (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) или ASDAS  $> 2,1$  (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), сохраняющаяся несмотря на стандартную терапию – не менее двух последовательно назначенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применявшихся в полной дозе в общей сложности в течение минимум 4 нед при аксиальном варианте болезни, а при периферическом (наличие артритов) – НПВП в сочетании с сульфасалазином и локальным введением глюкокортикоидов (ГК). Отдельно учитывается положительное мнение эксперта [15]. Для объективной оценки активности заболевания все чаще используется индекс ASDAS как интегральный показатель, включающий не только клинические, но и лабораторные параметры [18]. Алгоритм назначения иФНО $\alpha$  представлен на рисунке.

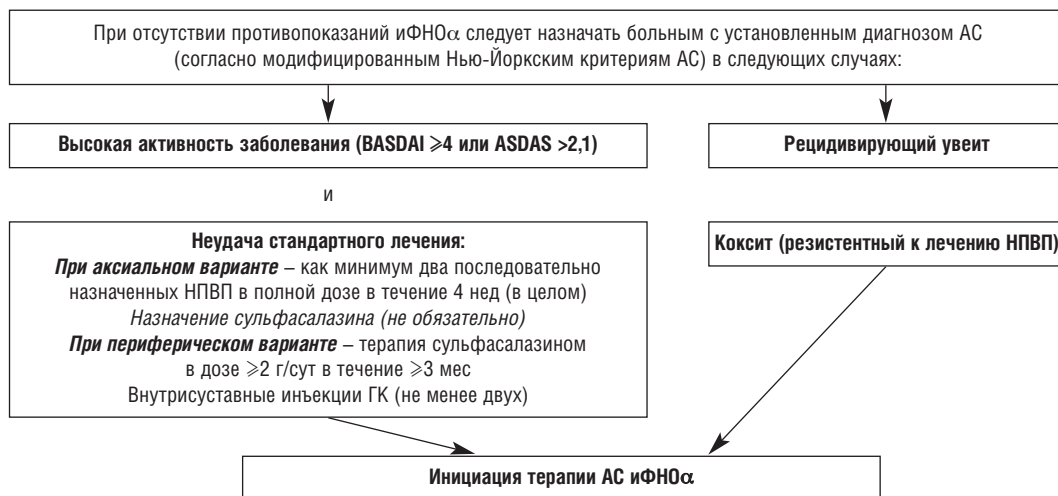
Следует обратить внимание на то, что, согласно мнению российских экспертов, назначать иФНО $\alpha$  при АС можно не только при высокой активности болезни, но и пациентам без признаков активности со стороны опорно-двигательного аппарата при наличии у них таких факторов неблагоприятного прогноза, как рецидивирующий передний увеит, который не поддается стандартной терапии, или прогрессирующий коксит.

Хотя прямых сравнительных исследований по эффективности разных иФНО $\alpha$  при АС не проводилось, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) на разных стадиях заболевания [19–22]. Имеются данные об улучшении

функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника. Было показано, что иФНО $\alpha$  хорошо подавляют внутрикостное воспаление, выявляемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ) на ранних стадиях [22–26].

Доказано, что на ранних стадиях СпА эффективность иФНО $\alpha$  существенно выше [27]. При этом предикторами хорошего ответа на препараты данной группы являются: молодой возраст, малая длительность заболевания, низкий уровень функциональной недостаточности, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или СОЭ, HLA-B27-позитивность и наличие признаков активного воспаления по данным МРТ [27, 28]. В то же время, согласно ранее проведенным исследованиям, именно состояние пациентов с активным воспалением (остеитом) по данным МРТ, положительных по HLA-B27 и имеющих высокие уровни СРБ, с большей вероятностью будет прогрессировать до рентгенологически значимой стадии сакроилиита [29–32], т. е. до АС. Существует мнение, что таких пациентов с типичной клинической симптоматикой СпА, не имеющих достоверных рентгенологических признаков сакроилиита, но с характерными для СпА изменениями КПС на МРТ в режиме T2-FatSat/STIR можно расценивать как пациентов с ранним АС [33]. Согласно другой точке зрения, они классифицируются как больные с нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА) [17]. Несмотря на некоторые различия в терминологии, все исследователи признают необходимость назначения таким пациентам иФНО $\alpha$  при недостаточной эффективности или плохой переносимости стандартного лечения, сохранении высокой клинико-лабораторной активности, наличии факторов неблагоприятного прогноза и высокой вероятности прогрессирования заболевания [28].

В настоящее время в России при АС разрешены к применению ИНФ (5 мг/кг массы



Алгоритм назначения иФНО $\alpha$  при АС

тела по стандартной схеме: 0, 2, 6-я недели, далее 1 раз в 8 нед), 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), ЦЗП (200 мг 1 раз в 2 нед или 400 мг 1 раз в месяц).

В случае инициации терапии иФНО $\alpha$  у пациентов с акс-СПА, в том числе с нр-аксСПА, препаратами выбора по зарегистрированным показаниям являются ЦЗП, ЭТЦ и ГЛМ.

При достижении клинического эффекта (низкой активности или клинической ремиссии) не рекомендуется сразу снижать дозу, увеличивать интервал между введениями препарата или отменять его. Пациент не менее 3 мес должен получать прежнюю дозу иФНО $\alpha$  по стандартной схеме введения, и только затем, в зависимости от клинической ситуации, может появиться возможность постепенно увеличивать интервалы. Описан успешный опыт увеличения интервалов введения ЭТЦ, ИНФ, АДА без потери эффективности у большинства пациентов [33–35]. При этом вероятность сохранения достигнутого результата выше при наличии небольшой продолжительности болезни, высокой активности до начала терапии с быстрым ее снижением в первые 3 мес, отсутствия внескелетных проявлений [36].

Следует подчеркнуть, что при достижении клинической ремиссии на фоне лечения иФНО $\alpha$  не рекомендуется полностью отменять НПВП, поскольку их влияние на прогрессирование АС проявляется только при непрерывном приеме и не зависит от активности болезни [25, 37].

Показано, что иФНО $\alpha$  практически не влияют на рентгенологическое прогрессирование (образование новой кости) заболевания в течение первых 2–4 лет терапии. Однако результаты более поздних исследований демонстрируют, что при их длительном использовании (свыше 4 лет) процесс формирования синдесмофитов существенно замедляется. Таким образом, торможение прогрессирования болезни отмечается только после длительного и непрерывного применения иФНО $\alpha$  [7, 22, 38, 39].

Ряд работ позволяет предполагать, что назначение иФНО $\alpha$  на ранних стадиях, когда еще не сформировались хронические очаги воспаления, вероятно, предотвращает развитие структурных изменений и рост синдесмофитов. В настоящее время появились данные о сохранении безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним СПА после длительного курса этой терапии [38, 40, 41].

Имеются некоторые различия в эффективности между разными иФНО $\alpha$  по влиянию на внескелетные проявления АС, которые необходимо учитывать при их выборе. При воспалительных заболеваниях кишечника необходимо использовать только моноклональные антитела (ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП), а при увеите их эффективность несколько выше, чем у растворимых рецепторов (ЭТЦ). Однако при невозможности применения моноклональных антител к ФНО $\alpha$  у больных АС с увеитом ЭТЦ может быть адекватной заменой [20, 21, 42–44]. В то же время при высоком риске активации туберкулезной инфекции назначение растворимых рецепторов более целесообразно.

#### **Мониторинг безопасности терапии ингибиторами фактора некроза опухоли $\alpha$**

Перед началом и на фоне лечения иФНО $\alpha$  больные должны регулярно проходить обследование, в ходе которого следует исключить развитие активного туберкулеза и оценить динамику состояния латентной туберкулезной инфекции. Для этого в плановом порядке не реже 1 раза

в 6 мес необходимо проводить скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ), и/или проба на высвобождение интерферона  $\gamma$  *in vitro* (QuantiFERON $\text{®}$ -TBCGold), и/или кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест $\text{®}$ ). Наблюдение у фтизиатра больным следует продолжать еще в течение 6 мес после завершения терапии иФНО $\alpha$ .

Терапия иФНО $\alpha$  у носителей вируса гепатита С (HCV) и особенно вируса гепатита В (HBV) должна проводиться с особой осторожностью и под тщательным лабораторным контролем. Риск реактивации инфекции можно снизить, если перед назначением терапии и на всем ее протяжении мониторировать вирусную нагрузку, уровень печеночных ферментов (не реже 1 раза в 3 мес). При необходимости лечение иФНО $\alpha$  проводится после предварительной антивирусной терапии, которая назначается гепатологом либо инфекционистом, или на фоне такого лечения.

Лечение иФНО $\alpha$  у пациентов с застойной сердечной недостаточностью может приводить к ее декомпенсации, поэтому применение иФНО $\alpha$  у таких больных должно проводиться с особой осторожностью и соответствовать следующим принципам:

- больным с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II класс по NYHA) необходимо провести эхокардиографическое исследование;
- пациенты с нормальной фракцией выброса (>50%) могут получать терапию с тщательным мониторингом клинических проявлений;
- у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью терапию следует прервать;
- нельзя назначать иФНО $\alpha$  пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

#### **Оценка эффективности терапии**

Лечение иФНО $\alpha$  считается эффективным если через 12 нед после его начала BASDAI снижается на 50% или не менее чем на 2 балла, ASDAS уменьшается более чем на 1,1. Если в течение этого периода пациент не достигает 20% улучшения по BASDAI, его следует перевести на другой иФНО $\alpha$ . При этом эффективность второго иФНО $\alpha$  будет выше, если первый отменен из-за потери эффективности, а не вследствие первичной неэффективности [45].

Одной из причин неэффективности иФНО $\alpha$  может являться иммуногенность этих препаратов. Химерные препараты обладают большей способностью индуцировать иммунный ответ, чем полностью человеческие иФНО $\alpha$ . Само по себе наличие антител к препарату не коррелирует с уменьшением эффективности лечения. Так, частота выявления антител к ИНФ колеблется от 12 до 44%, к АДА – от 1 до 87%, к ЭТЦ – от 0 до 18% без видимого влияния на их эффективность или частоту развития неблагоприятных реакций. В то же время продемонстрировано, что высокий уровень антител к ИНФ и АДА ассоциируется с меньшей их эффективностью [46–48]. В настоящее время появились работы, в которых применение метотрексата и, в меньшей степени, сульфасалазина при СПА позволяло снизить уровень антител и иммуногенность препаратов [48], увеличить длительность эффективной терапии. В целом при развитии вторичной неэффективности иФНО $\alpha$  предпочтительно переводить пациента на препарат из этой группы, но с другим механизмом действия.

## Выводы

- Терапия иФНО $\alpha$  должна быть назначена при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП при аксиальном варианте (изолированное поражение аксиального скелета) и на лечение сульфасалазином и локальную терапию при наличии периферического артрита (уровень доказательности В).
- Эффективность всех иФНО $\alpha$  (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП) по отношению к основным проявлениям болезни (спондилит, артрит, энтезит) практически одинакова (уровень доказательности А).
- При аксиальном варианте АС не обязательно применение синтетических БПВП перед назначением иФНО $\alpha$  и одновременно с ним (уровень доказательности С).
- При назначении иФНО $\alpha$  следует учитывать наличие внепозвоночных и внескелетных проявлений, вероятность развития неблагоприятных реакций и предпочтительный способ введения препарата. Так, при увеите моноклональные антитела более эффективны, чем растворимые рецепторы. В то же время при невозможности применения моноклональных антител к ФНО $\alpha$  у больных АС с увеитом растворимые рецепторы могут быть адекватной заменой. При воспалительных заболеваниях кишечника назначение растворимых рецепторов противопоказано, тогда как при высоком риске активации туберкулезной инфекции их применение более целесообразно (уровень доказательности В).
- Эффективность иФНО $\alpha$  выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при

развернутой и поздней стадиях заболевания они часто дают хороший клинический эффект (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП; *уровень доказательности А*).

- При потере эффективности одного из иФНО $\alpha$  (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого иФНО $\alpha$  (*уровень доказательности В*).
- При достижении длительной клинической ремиссии рекомендуется не уменьшение дозы иФНО $\alpha$ , а увеличение интервалов между его введениями (*уровень доказательности D*).
- Данная терапия возможна только после исключения абсолютных противопоказаний (в первую очередь активного и латентного туберкулеза) и после оценки соотношения польза/риск при наличии относительных противопоказаний.
- Назначение иФНО $\alpha$  пациентам с аксСпА, соответствующим критериям ASAS, проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (*уровень доказательности В*).

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
2. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
3. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201036
4. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011 Oct;78(5):531-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023
5. Эрдес ШФ. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(Прил. 3):11-6 [Erdes ShF. The use of golimumab in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl. 3):11-6 (In Russ.)].
6. Эрдес ШФ. Этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(Прил. 4):28-34 [Erdes ShF. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl. 4): 28-34 (In Russ.)].
7. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070
8. 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  $\alpha$  (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):428-33. doi: 10.1136/ard.59.6.428
9. 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. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2936::AID-ART483>3.0.CO;2-M
10. Kruithof E, van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):207-12. doi: 10.1136/ard.61.3.207
11. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2112-7. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
12. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969
13. Spadaro A, Scarno A, Carboni A, et al. Rapid effectiveness of certolizumab pegol in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Reumatismo*. 2013 Jul 24;65(3):134-7. doi: 10.4081/reumatismo.2013.134
14. 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. doi: 10.1136/ard.62.9.817
15. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych 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
16. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to tar-

- get: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classic criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
  18. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Assessment of SpondyloArthritis international Society. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
  19. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 18;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
  20. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R117. doi: 10.1186/ar3054
  21. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1430-5. doi: 10.1136/ard.2009.121533
  22. 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.* 2014 Jun;73(6):1107-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075
  23. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202389
  24. 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. doi: 10.1136/ard.2010.139667
  25. 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 INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201
  26. 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;48(1):67-74 [Bochkova AG, Romyantseva OA, Dubinina TV, et al. The first experience in using adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: clinical and mricomparisons of the results of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(1):67-74 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-1408.
  27. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:6973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
  28. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Feb;5(1):45-54. doi: 10.1177/1759720X12468658
  29. Bennett N, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024
  30. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
  31. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jul;24(4):363-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
  32. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-7 [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365-7 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245
  33. Inman RD, Maksymowich WP for the CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:6. doi: 10.3899/jrheum.091042
  34. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
  35. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- $\alpha$  blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):174-80.
  36. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, et al. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):691-3. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.013
  37. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl. 78):S37-42.
  38. 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).* Jun 2010;49(6):1107-11. doi: 10.1093/rheumatology/keq008
  39. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Кузикянц КХ и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):16-22 [Romyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyants KK, et al. Experience with long-term infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):16-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-818
  40. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl. 78):S33-6.
  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. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201010
  42. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 10;16:19. doi: 10.1186/s12891-015-0489-2
  43. Эрдес ШФ. Эффективность адалимумаба при увеитах у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2012;6(1):65-8 [Erdes SF. Efficacy of adalimumab in uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(1):65-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-719
  44. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of AS. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
  45. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3
  46. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- $\alpha$  blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5):661-8.
  47. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
  48. Murdaca G, Spano F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375