

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

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

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁸Медицинский центр «САНАС», Владивосток, Россия; ⁹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ¹⁰БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия; ¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия
¹410012 Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ²420012 Казань, ул. Булгарова, 49; ³680009 Хабаровск,

В статье представлены рекомендации по лекарственной терапии аксиальных спондилоартритов, разработанные Экспертной группой по изучению спондилоартритов (ЭкСпА). Рекомендации описывают тактику ведения пациентов в наиболее частых клинических ситуациях, направленную на обеспечение максимальной эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальные спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; болезнь Бехтерева; нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; ингибиторы интерлейкина 17; безопасность терапии.

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIDES. RECOMMENDATIONS OF THE SPONDYLOARTHRITIS STUDY GROUP OF EXPERTS, ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGY OF RUSSIA»
 Gaidukova I.Z.¹, Rebrov A.P.¹, Lapshina S.A.², Otteva E.N.³, Dubinina T.V.⁴, Badokin V.V.⁵, Bochkova A.G.⁶, Bugrova O.V.⁷, Godzenko A.A.⁵, Dubikov A.I.⁸, Ivanova O.N.⁹, Korotaeva T.V.⁴, Nesmeyanova O.B.¹⁰, Nikishina I.P.⁴, Raskina T.A.¹¹, Rumyantseva O.A.⁴, Smirnov A.V.⁴, Sitalo A.V.¹², Erdes Sh.F.⁴

The paper gives recommendations for the drug therapy of axial spondyloarthritis, which have been developed by the Spondyloarthritis Study Group of Experts. The recommendations describe the patient management tactic in the most common clinical situations, which is aimed at maximizing the efficacy and safety of treatment.

Key words: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; Bechterew's disease; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; tumor necrosis factor- α inhibitors; interleukin-17 inhibitors; safety of therapy.

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):474-484 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-474-484>

Спондилоартриты (СПА; код М46.8 по МКБ-10) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. Согласно современным представлениям, СПА делятся на преимущественно аксиальные и преимущественно перифериче-

ские [2, 3]. Аксиальные СПА (аксСПА) характеризуются, прежде всего, поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [1]. К ним относят такие заболевания, как анкилозирующий спондилит (АС) и нереентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) [2]. Согласно концепции «лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), основной целью терапии СПА, в том числе аксСПА,

ул. Краснодарская, 9; *115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; *125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; *140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; *460000 Оренбург, ул. Советская, 6; *690105 Владивосток, ул. Русская, 76; *394066 Воронеж, Московский проспект, 151; *454092 Челябинск, ул. Воровского, 70; *650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; *107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³Institute for Postgraduate Training of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁶Agat Medical Center, Egorovsk, Moscow Region, Russia; ⁷Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ⁸SANAS Medical Center, Vladivostok, Russia; ⁹Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia; ¹²Mutual Aid Society of Bechterew's Disease, Moscow, Russia; ¹³112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; ¹⁴49, Butlerov St., Kazan 420012; ¹⁵9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; ¹⁶34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁷2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ¹⁸50, Ryazanskaya St., Egorovsk, Moscow Region 140300; ¹⁹6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; ²⁰76, Russkaya St., Vladivostok 690105; ²¹151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ²²70, Vorovskiy St., Chelyabinsk 454092; ²³22а, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²⁴9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Contact: Inna Gaidukova; ubp1976@list.ru

Поступила 14.08.17

следует считать ремиссию или низкую активность заболевания (при невозможности достижения ремиссии) [2–12]. Основными лекарственными препаратами, потенциально способными индуцировать и поддерживать ремиссию у пациентов с аксСпА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторы интерлейкина 17А (иИЛ17А) [2–12].

Целью настоящей работы явилась разработка рекомендаций по применению НПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения аксСпА.

I. Материал и методы

Первый этап разработки настоящих рекомендаций заключался в создании и публикации их проекта [13, 14]. Проект рекомендаций по лечению аксСпА был разработан на основании анализа источников литературы в системах PubMed, MedLine, Elibrary, Кожановской библиотеке и мнения экспертов из числа врачей (терапевтов, ревматологов, специалистов лучевой диагностики) и пациентов с аксСпА. На втором этапе работы выполнена коррекция проекта рекомендаций с учетом замечаний и предложений, поступивших в течение 12 мес после его публикации [15]. В результате была создана новая вер-

сия рекомендаций по лекарственной терапии аксСпА, представленная в настоящей статье.

II. Результаты

Представлены рекомендации по применению НПВП и ГИБП при аксСпА. Основы применения НПВП и ГИБП изложены отдельно ввиду существенных различий в подходах к назначению препаратов указанных групп.

III.1. Рекомендации по назначению нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом

Рекомендации по назначению НПВП у больных аксСпА представлены в **табл. 1**.

Комментарий к пункту 1. Необходимость назначения НПВП при наличии признаков АС является доказанной [2–13].

Комментарий к пункту 2. Длительное применение НПВП при АС предпочтительнее коротких курсов в связи с потенциальной способностью НПВП замедлять развитие структурных изменений аксиального скелета [2–13, 17–19]. Лечение НПВП следует проводить до достижения клинической, лабораторной ремиссии [2–12, 20] и МРТ-ремиссии. Для достижения клини-

Таблица 1 Рекомендации по назначению НПВП больным аксСпА (основные положения) [13]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. НПВП являются препаратами первой линии у пациентов с АС [2–7, 13]. НПВП должны назначаться в максимальной терапевтической дозе	II	B
2. Пациентам с АС показано длительное применение НПВП [7, 13]	III	C
3. Непрерывный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием ФР прогрессирующего заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение суточной дозы НПВП или отмена препарата возможны после достижения клинической, лабораторной и МРТ-ремиссии	IV	D
4. При отсутствии ФР прогрессирующего заболевания и/или наличии полного анкилоза позвоночника НПВП могут быть назначены в режиме «по требованию»	IV	D
5. Не показано преимущество в отношении обезболивающего и противовоспалительного эффекта при использовании в максимальной терапевтической дозе какого-либо НПВП	I	A
6. Неэффективность или неполная эффективность назначенного НПВП является показанием к замене его на другой препарат из группы НПВП. Одновременное назначение двух и более НПВП не показано из-за отсутствия данных об эффективности комбинации этих препаратов и существенного повышения риска НР	IV	D
7. При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости с целью контроля боли могут использоваться анальгетики, такие как парацетамол и опиоиды [16]	IV	D
8. Назначение синтетических БПВП или ГИБП не является основанием для отмены НПВП	IV	D
9. Назначение НПВП пациентам с нр-аксСпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society), проводится по тем же принципам, что и пациентам АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	IV	D

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, ФР – фактор риска, НР – нежелательная реакция, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

ко-лабораторной/МРТ-ремиссии может потребоваться длительный прием НПВП (24 нед и более) [17–20].

Комментарии к пункту 3. ФР прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений при АС следует считать:

- значения индекса активности BASDAI $\geq 4,0$ и/или индекса активности ASDAS, соответствующие высокой или очень высокой активности заболевания;
- выраженное (в 3 раза и более) повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и/или СОЭ;
- наличие синдесмофитов по данным визуализирующих методов исследования (рентгенография, МРТ, компьютерная томография – КТ – позвоночника);
- наличие поствоспалительных изменений позвонков (fatty lesion, backfill) по данным МРТ позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений, выполненной в режиме T1, особенно при одновременном наличии острых воспалительных изменений по данным МРТ позвоночника в режиме STIR [17–20].

Предикторами хорошего ответа на лечение следует считать:

- небольшую длительность заболевания (<10 лет от времени первого появления симптомов);
- значения индекса BASDAI $\leq 4,0$ и/или индекса ASDAS, соответствующие умеренной или низкой активности заболевания;
- снижение уровня СРБ и/или СОЭ в течение первого месяца лечения НПВП в анамнезе и/или в течение первых 2 нед настоящего лечения;
- разрешение воспалительных изменений позвоночника по данным МРТ без формирования поствоспалительных изменений позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений (fatty lesion, backfill);
- отсутствие структурных повреждений позвоночника [8–11].

Комментарий к пункту 4. Появились данные, свидетельствующие о клинической эффективности приема НПВП в режиме «по требованию», а также об одинаковой эффективности постоянного приема и приема по требованию в лечении острых и предотвращении структурных изменений позвоночника при АС [13, 17].

Комментарий к пункту 5. Все НПВП имеют приблизительно одинаковую эффективность на уровне популяции и различаются спектром НР. На уровне отдельного пациента эффективность НПВП может различаться [2–13].

Комментарий к пункту 6. Эффективность НПВП оценивается при смене как минимум двух препаратов, назначенных не менее чем на 2 нед каждый в рекомендованных для АС максимальных терапевтических дозах, после чего при неэффективности в зависимости от клинической ситуации следует назначить синтетический БПВП или ГИБП. При наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к лечению синтетического БПВП или ГИБП в более ранние сроки [2–14].

Комментарии к пункту 7. Доказательств того, что анальгетики эффективны при аксСпА, нет. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к назначению

НПВП или плохой переносимости (случаи развития различных НР с отсутствием возможности замены одного НПВП на другой или коррекции ситуации с использованием профилактических мер, таких как назначение ингибиторов протонной помпы – ИПП – и т. д.) анальгетики (парацетамол, опиоидные анальгетики) могут использоваться с целью контроля боли до назначения ГИБП [16].

Комментарии к пункту 8. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что НПВП могут подавлять формирование новой кости [21–23] и, как следствие, влиять на процесс образования синдесмофитов при аксСпА. Учитывая это, не целесообразно отменять НПВП, даже если их эффект недостаточен, при назначении БПВП и ГИБП. Также имеются данные, свидетельствующие о синергическом действии в отношении замедления рентгенологического прогрессирования при применении иФНО α в сочетании с высокими дозами НПВП [24].

Комментарии к пункту 9. Результаты когортных наблюдений не выявили принципиальных различий между пациентами с нр-аксСпА и АС [25, 26]. В связи с этим подходы к лечению нр-аксСпА и АС не различаются.

III.2. Рекомендации по мониторингу безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальных спондилоартритах

Все НПВП могут вызывать серьезные НР, представляющие потенциальную угрозу жизни и здоровью пациентов. Поэтому перед назначением длительной терапии НПВП необходимо проинформировать пациента об ожидаемой пользе и преимуществах долгосрочного применения и связанных с ним рисках, а также о возможных последствиях отсутствия лечения и его альтернативных вариантах. Желательно подписание формы, в которой будет письменно подтвержден факт понимания пациентом пользы и рисков предполагаемой терапии, в том числе последствий заболевания в случае отказа от лечения. Как активный участник процесса лечения пациент должен понимать, что несет персональную ответственность за своевременность выполнения процедур, рекомендованных врачом [13].

Мониторинг безопасности лечения должен начинаться с оценки ФР развития НР, связанных с приемом НПВП [27]. Наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП имеют ФР, ассоциирующиеся с высокой и умеренной вероятностью развития НР, поэтому их необходимо исключать в первую очередь. С подробной градацией ФР по их значимости и алгоритмом выбора НПВП в зависимости от наличия ФР можно ознакомиться в клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [27]. После начала лечения предполагается регулярный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления НР, их устранения или уменьшения (при невозможности устранения). Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек представлен в табл. 2.

Таблица 2 Алгоритм мониторинга безопасности длительного применения НПВП при аксСпА [13, 27]

A. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны ЖКТ [27–32]

I Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий перед началом лечения

- Оценить наличие симптомов, характерных для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК; болезнь Крона, язвенный колит): хроническая диарея, кровь в стуле, схваткообразная боль в животе перед актом дефекации, приступы ложного аппендицита, анальные трещины, афтозный стоматит, а также симптомы интоксикации (лихорадка, уменьшение массы тела, выраженная общая слабость).
- Оценить ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ. При наличии высокого и умеренного риска развития НПВП-ассоциированных НР выполнить эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС) с диагностикой инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [31, 32].
- При выявлении инфекции, вызванной *H. pylori*, провести курс эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2015 г. В дальнейшем продолжить лечение НПВП с использованием дополнительных методов профилактики НПВП-гастропатии [27, 28].
- При отсутствии ФР со стороны ЖКТ можно использовать любые НПВП. При умеренной вероятности развития осложнений необходимо использовать селективные НПВП (с-НПВП) без дополнительной профилактики или неселективные НПВП (н-НПВП) на фоне медикаментозной профилактики НР (ИПП). При высокой вероятности НР рекомендуется применение с-НПВП обязательно в сочетании с ИПП [27]. Назначение НПВП противопоказано пациентам с ВЗК в стадии обострения, наличием эрозий и язв ЖКТ, при признаках желудочно-кишечного кровотечения.
- Учитывая тот факт, что все НПВП потенциально могут нарушать функцию печени, целесообразно уточнять анамнестические данные с целью выявления сопутствующих заболеваний печени, приема гепатотоксических препаратов и алкоголя, а также исследовать функцию печени (содержание аспартатамино-трансферазы – АСТ, аланинаминотрансферазы – АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы – ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП – в сыворотке крови).
- Не существует эффективных медикаментозных методов гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных НР [27].

II Оценка риска значимых желудочно-кишечных НР в процессе лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрения на поражение ЖКТ

- На каждом приеме пациента следует оценивать наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ [27].
- ЭГДС следует выполнять 1 раз в год.
- Выполнить общий анализ крови (ОАК), определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП – через 2 нед от начала приема НПВП, затем – 1 раз в 4 нед до 3 мес, далее – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости лечения через год – 1 раз в 6 мес.

III Оценка риска значимых желудочно-кишечных НР в процессе лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрении на поражение ЖКТ

- Оценить наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ [27].
- Выполнить ОАК, определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП сыворотки крови.
- При наличии НПВП-ассоциированных осложнений – направить пациента на ЭГДС и консультацию гастроэнтеролога.

B. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны ССС [13, 27, 33–39]

I. Оценка риска сердечно-сосудистых НР перед началом лечения НПВП

- Оценить анамнестические данные о наличии клинически выраженной патологии ССС (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда – ИМ, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек – ХБП), а также сердечно-сосудистый риск по шкале Score (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [27]. Измерить артериальное давление. По показаниям (отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, умеренный/высокий риск сердечно-сосудистых событий, впервые выявленная гипертензия) – выполнить электрокардиографию (ЭКГ), направить на консультацию к терапевту и/или кардиологу с целью назначения лечения с учетом терапии НПВП.
- Назначение НПВП лицам с высоким сердечно-сосудистым риском следует проводить с осторожностью, при условии соблюдения рекомендаций кардиолога и возможности мониторинга безопасности лечения.
- При проведении фармакотерапии НПВП необходимо учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно с непрямыми антикоагулянтами, мочегонными, антигипертензивными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) ввиду того, что они могут снижать эффективность данных препаратов, а также увеличивать риск НР при их совместном применении.
- Не следует назначать низкие дозы аспирина (НДА) или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных НР, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имевшим в анамнезе ИМ или инсульта. В случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы, поскольку в терапевтических дозах они не блокируют циклооксигеназу (ЦОГ-1), вследствие чего у них не возникает конкурентного антагонизма с НДА [27].

II. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ССС и/или отсутствии подозрений на ее поражение

- Контроль АД во время каждого визита пациента.
- Выполнять ЭКГ 1 раз в год.

III. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ССС и/или наличии подозрения на патологию ССС

- Проводить контроль АД и повторно оценивать сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE при каждом приеме пациента.
- В рамках диагностического обследования показано измерение АД в домашних условиях в течение первой недели от начала лечения НПВП утром и вечером. При выявлении или ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания – консультация кардиолога с целью дополнительного обследования, подбора терапии или ее коррекции.
- ЭКГ в 12 отведениях не реже 1 раза в год, более частое назначение определяется конкретной клинической ситуацией.

C. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны почек [13, 27, 40–44]

I. Перед началом лечения

- Оценить ФР развития ХБП (семейный анамнез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие конкрементов в почках и мочевых путях, курение, злоупотребление алкоголем, высокое потребление белка и соли, ожирение, перенесенные нефропатии беременных, острая почечная недостаточность, хирургические операции на почках).
- Выполнить общий анализ мочи (ОАМ), определить уровень креатинина в сыворотке крови, рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1 [43, 44].
- Больным с впервые выявленными снижением СКФ <60 мл/мин и альбуминурией/протеинурией показана первичная консультация нефролога.
- Если СКФ <60 мл/мин, то НПВП следует назначать с осторожностью, отдавая предпочтение препаратам с коротким периодом полувыведения, а при СКФ <30 мл/мин любые НПВП противопоказаны.

II. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны почек и/или отсутствии подозрений на их поражение

- Выполнять ОАМ через 2 нед от начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц первые 3 мес, затем – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.
- Следует проводить регулярные обследования с определением СКФ не реже 1 раза в год.
- Не существует эффективных медикаментозных методов нефропротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных НР [27].

III. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны почек и/или наличии подозрения на их поражение

- Консультация нефролога при ХБП 1–2-й степени – ежегодно, ХБП 3-й степени – каждые 6 мес.
- Контроль уровня АД на каждом приеме пациента.
- Контроль ОАК (гемоглобин), ОАМ, уровня креатинина, мочевины, СКФ не реже 1 раза в 6 мес.

Примечание. В таблице приведены оптимальные сроки выполнения процедур. В конкретной клинической ситуации данные сроки можно изменить, исходя из интересов безопасности конкретного пациента.

III.3. Рекомендации по применению генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли α и ингибиторов интерлейкина 17A) при аксиальном спондилоартрите

Основные положения по применению ГИБП для лечения аксСпА представлены в табл. 3.

Комментарии к пункту 1. Согласно международным и отечественным рекомендациям, иФНО α или иИЛ17A могут назначаться пациенту с диагнозом АС, установленным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев, или больным аксСпА, соответствующим критериям ASAS 2009 г. [46].

Высокая активность аксСпА определяется с расчетом индексов ASDAS-СРБ ($\geq 2,1$), при отсутствии данных об уровне СРБ – ASDAS-СОЭ [47], а также индекса BASDAI (≥ 4) [48].

Стандартной терапией следует считать лечение с назначением не менее двух НПВП, применявшихся последовательно в полной терапевтической дозе в течение 4 нед и более суммарно [2–6, 14]. При наличии периферических симптомов (артрит, энтезиты) стандартно применяют НПВП в сочетании с сульфасалазином и/или локальным введением ГК [2–6, 14, 49].

Комментарии к пункту 2. Лечение переднего увеита предпочтительно начинать с применения моноклональных антител к ФНО α (адалimumаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб), так как применение антител к растворимым рецепторам ФНО α (этанерцепт) ассоциируется с повышением встречаемости новых случаев увеита

при СпА. Антитела к растворимым рецепторам ФНО α (этанерцепт) при лечении пациентов с передним увеитом и АС **не противопоказаны** и могут быть назначены в отдельных клинических ситуациях (непереносимость/неэффективность других препаратов, высокий риск реактивации туберкулезной инфекции, мнение эксперта и др.) [50]. Эффективность иИЛ17A (секукинумаб) при лечении переднего увеита не доказана [7].

Комментарий к пункту 3. Коксит при АС является фактором неблагоприятного прогноза. Под быстро прогрессирующим кокситом понимается увеличение в течение года стадии рентгенологических изменений тазобедренных суставов, оцениваемых по индексу BASRIhip [51].

Комментарии к пункту 4. В дополнение к определению высокой активности заболевания ревматолог должен убедиться в том, что у конкретного пациента есть благоприятное соотношение пользы/риска, до того как начнется лечение ГИБП. Ревматолог может принимать во внимание «положительные факторы», например наличие активных воспалительных изменений на МРТ, но также должен учитывать относительные и абсолютные противопоказания к назначению ГИБП.

Комментарии к пункту 5. Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника. Также было показано, что ГИБП хорошо подавляют внутрикостное воспаление, выявляемое при МРТ на ранних стадиях [49]. На ранних стадиях АС эффективность иФНО α выше, чем на поздних [49].

Таблица 3 Рекомендации по назначению ГИБП (иФНО α и иИЛ17A) больным аксСпА (основные положения) [2–14, 45–73]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. ГИБП должны назначаться пациенту с диагнозом АС при высокой активности заболевания, сохраняющейся на фоне стандартной терапии с применением НПВП (у всех больных), сульфасалазина и локальных ГК (у пациентов с наличием периферических симптомов) [7, 14], а также при плохой переносимости указанных препаратов	I	A
2. Показано назначение ГИБП пациентам с АС, не имеющим признаков высокой активности со стороны опорно-двигательного аппарата, при наличии рецидивирующего/хронического увеита, резистентного к стандартной местной терапии	IV	D
3. Показано назначение ГИБП пациентам при наличии быстро прогрессирующего коксита, вне зависимости от наличия других признаков активности АС	IV	D
4. Положительное мнение эксперта является дополнительным основанием для назначения ГИБП	III	B
5. ГИБП могут быть назначены пациентам с АС при любых длительности заболевания и функциональном статусе	I	A
6. Эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность, должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП	IV	D
7. ГИБП обладают равной эффективностью в лечении аксиальных проявлений АС	II	B
8. В качестве ГИБП «первой линии» при АС могут быть назначены как иФНО α , так и иИЛ17A	IV	D
9. Оценка первичного эффекта ГИБП должна проводиться через 12 нед от начала терапии. При отсутствии исходного эффекта иФНО α (первичная неэффективность) или исчезновении эффекта (вторичная неэффективность) следует сменить неэффективный препарат на другой препарат группы иФНО α или на иИЛ17A	III	B
10. После достижения стойкой лекарственной ремиссии терапия ГИБП может быть модифицирована за счет увеличения интервалов между введениями препарата, но не за счет снижения его дозы, вводимой одномоментно	III	D
11. Выбор ГИБП определяется профилем его безопасности, клиническими особенностями течения основного и сопутствующего заболеваний у конкретного пациента, а также успехом предшествующей терапии	IV	D
12. Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога	IV	D
13. Оригинальный ГИБП не может автоматически заменяться на его биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента	IV	D
14. Назначение ГИБП пациентам с нр-аксСпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society), проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	IV	D

Предикторы хорошего ответа на иФНОα: молодой возраст, небольшая длительность заболевания, низкий уровень функциональной недостаточности, высокие уровни СРБ/СОЭ, носительство В27-антигена и наличие признаков активного воспаления по данным МРТ [49].

В случае инициации терапии у пациентов с нр-аксСпа препаратами выбора по зарегистрированным показаниям являются адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт.

Комментарии к пункту 6. В связи с появлением биоаналогов, стоимость которых ниже оригинальных ГИБП, основополагающими принципами выбора данного вида терапии должны оставаться доказанная эффективность и безопасность, так как эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут отличаться от соответствующих показателей оригинальных ГИБП.

Комментарии к пункту 7. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности разных иФНОα при АС, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) на разных стадиях заболевания [2–7, 14, 49]. Показана сопоставимая эффективность иИЛ17А (секукинумаб) и иФНОα [7].

Комментарии к пункту 8. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность иИЛ17А (секукинумаб) в отношении замедления прогрессирования АС, а также преимущество препарата по фармакоэкономическим показателям, в связи с этим возможно рекомендовать иИЛ17А (секукинумаб) как препарат первой линии наряду с иФНОα всем пациентам с АС. При этом наибольшую пользу от применения иИЛ17А (секукинумаб) как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС [52].

Комментарий к пункту 9. Если в течение 12 нед пациент не достигает низкой активности или ремиссии, его следует перевести на другой препарат. При этом эффективность второго иФНОα будет выше, если первый отменен из-за потери эффективности, а не вследствие первичной неэффективности [16].

Одной из причин вторичной неэффективности иФНОα может являться иммуногенность ГИБП [49, 53–55]. Химерные препараты обладают большей иммуногенностью по сравнению с полностью человеческими препаратами. Так, частота выявления антител к инфликсимабу колеблется от 12 до 44%, к адалимумабу – от 1 до 87%, к этанерцепту – от 0 до 18%. Очень низкую иммуногенность продемонстрировал иИЛ17А (секукинумаб) [56]. Взаимосвязь между концентрацией нейтрализующих антител и частотой развития НР на иФНОα не показана. Продemonстрировано, что высокий уровень антител к инфликсимабу и адалимумабу ассоциируется с меньшей их эффективностью [53–55]. В целом, при развитии вторичной неэффективности иФНОα предпочтительно переводить пациента на препарат с другой структурой молекулы [54]. Отсутствие динамики активных изменений по данным МРТ позвоночника или крестцово-подвздошных суставов, так же как и от-

сутствие замедления прогрессирования структурных изменений позвоночника или крестцово-подвздошных суставов при рентгенографии не может быть основанием для замены ГИБП [7, 49].

Комментарии к пункту 10. При достижении низкой активности заболевания или клинико-лабораторной ремиссии не рекомендуется сразу снижать дозу, удлинять интервал между введениями препарата или отменять его. Пациент не менее 3 мес должен получать прежнюю дозу иФНОα по стандартной схеме, и только затем, в зависимости от клинической ситуации, может появиться возможность постепенно удлинять интервалы между его введениями. Описан успешный опыт удлинения интервалов между введениями этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба без потери эффективности у большинства пациентов [57–62]. 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, отсутствием внескелетных проявлений [57–62].

Комментарии к пункту 11. Имеются некоторые различия в эффективности иФНОα по влиянию на внескелетные проявления АС, которые необходимо учитывать при выборе препарата. При ВЗК необходимо использовать только моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол), а при увеите их эффективность несколько выше, чем у растворимых рецепторов (этанерцепт); при невозможности применения моноклональных антител к ФНОα у больных АС с увеитом этанерцепт может быть адекватной заменой [7, 14, 49].

Комментарии к пункту 12. Учитывая недостаточный опыт применения биоаналогов, решение вопроса о переводе пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог должно приниматься на уровне главного внештатного специалиста, в большинстве случаев являющегося председателем комиссии по отбору больных на терапию ГИБП.

Комментарии к пункту 13. Биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, поэтому они не могут автоматически заменяться один на другой.

Комментарии к пункту 14. См. комментарии к пункту 9 рекомендаций по назначению НПВП больным аксСпа.

III.4. Мониторинг безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли α и ингибиторов интерлейкина 17А) при аксиальном спондилоартрите

Рекомендации по мониторингу безопасности ГИБП у больных аксСпа представлены в **табл. 4**.

Комментарий к пункту 1. Этанерцепт способен вызывать ухудшение течения/активацию ВЗК [2, 7, 14, 49]. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата секукинумаб пациентам с обострением болезни Крона, поскольку в клинических исследованиях наблюдалось усугубление течения болезни Крона, в некоторых случаях тяжелое [63, 64].

Комментарий к пункту 2. Скрининг на туберкулез включает сочетание рентгенографии органов грудной клетки с одним из следующих методов: кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскин-тест®) и/или туберкулинодиагностика высвобождения ИФНγ *in vitro* (QuantiFERON®-TBGold) [7, 14].

Таблица 4 Рекомендации по мониторингу безопасности ГИБП (иФНО α и иИЛ17А) у больных аксСпА [2–7, 14, 49, 63–73]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. Наличие ВЗК у больных АС допускает лечение с использованием только моноклональных антител к ФНО α , назначение таким пациентам этанерцепта и иИЛ17А не показано [7, 13, 49, 63, 64]	I	A
2. Скрининг на наличие активной или латентной туберкулезной инфекции обязателен перед назначением любого ГИБП [65, 66]	I	A
3. Повторные обследования для выявления туберкулезной инфекции следует проводить каждые 6 мес в ходе лечения ГИБП и через 6 мес после окончания терапии [65, 66]	I	A
4. При наличии высокого риска реактивации туберкулезной инфекции у пациента с АС предпочтение следует отдавать лечению растворимыми рецепторами к ФНО α (этанерцепт) или иИЛ17А (секукинумаб) [7, 49, 65, 66]	III	C
5. Скрининговое обследование на вирусные гепатиты В/С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) должно быть выполнено всем пациентам перед назначением ГИБП [65–67]	II	C
6. Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, получивших полный курс адекватной и эффективной противовирусной терапии, проводится по алгоритму лечения пациентов без вирусного гепатита [65–67]	II	C
7. Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, не получавших адекватную и эффективную противовирусную терапию, проводится после завершения терапии вирусного гепатита (предпочтительно) или на фоне противовирусной терапии под динамическим контролем вирусной нагрузки и функции печени. Лечение проводится совместно с инфекционистом [68]	II	B
8. У носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), которым планируется лечение ГИБП, должен быть определен уровень ДНК вируса гепатита В. Независимо от уровня ДНК вируса гепатита В, во время лечения ГИБП носителям HBsAg показано превентивное назначение нуклеотидных аналогов в течение 12 мес, начатое как минимум за 1 нед до первого введения ГИБП [68, 69]. После прекращения терапии ГИБП рекомендуется продолжить противовирусную терапию в течение 6–12 мес [69]	II	B
9. Если HBsAg и ДНК вируса гепатита В не выявляются, но обнаружены антитела к ядерному антигену вирусного гепатита В (анти-НВс), то можно ограничиться наблюдением, включающим обязательную оценку функции печени и вирусной нагрузки в динамике [68]	II	B
10. Если ДНК вируса гепатита В выявляется, то даже в случае отсутствия поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg) безопасное лечение ГИБП возможно только на фоне противовирусной терапии [68]	II	B
11. Терапия ГИБП у носителей ВИЧ нежелательна и возможна в исключительных случаях на фоне антиретровирусной терапии под динамическим контролем вирусной нагрузки и CD4-статуса пациента совместно с инфекционистом [71–76]	IV	D
12. Рецидивирующие серьезные инфекции являются поводом к отмене ГИБП [65, 66]	III	C
13. Больные с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II класс по NYHA) и нормальной фракцией выброса левого желудочка (>55%) могут получать ГИБП при тщательном мониторинге клинических проявлений хронической сердечной недостаточности [2, 7, 14, 49]	II	B
14. Больным с декомпенсированной сердечной недостаточностью (III и IV класс по NYHA) лечение ГИБП противопоказано [2, 7, 14, 49]	II	B
15. При развитии сердечной недостаточности на фоне терапии ГИБП терапию необходимо прервать [2, 7, 14, 49]	I	A
16. Наличие злокачественных новообразований является противопоказанием для назначения ГИБП. Исключения составляют больные, которым выполнено эффективное местное лечение ограниченных форм рака кожи <i>in situ</i> и неинвазивного рака шейки матки [76]	I	A
17. По согласованию с онкологом терапия ГИБП может быть начата/возобновлена через 3 года после адекватного и эффективного лечения злокачественной опухоли при условии отсутствия рецидива и/или метастазирования новообразования [76]	III	C

Комментарий к пункту 3. Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать в течение 6 мес после завершения терапии ГИБП. У пациентов, завершивших лечение активного или латентного туберкулеза, по согласованию с фтизиатром может быть инициирована/возобновлена терапия ГИБП через 3 мес после окончания противотуберкулезной терапии [14].

Комментарий к пункту 4. Рекомендация основана на данных о минимальном риске реактивации туберкулеза при лечении этанерцептом и секукинумабом [2, 7, 49, 65, 66].

Комментарии к пунктам 5–7. Рекомендации основаны на результатах клинических исследований.

Комментарий к пункту 8. ГИБП групп иФНО α и иИЛ17А относятся к препаратам умеренного риска реактивации вирусного гепатита (1–10% случаев активации инфекции) [65–68]. Препаратом выбора у больных, инфици-

рованных вирусом гепатита В, следует считать этанерцепт. Применение инфликсимаба при вирусном гепатите В нежелательно [67, 68].

Комментарий к пункту 11. Терапия ГИБП ассоциируется с высоким риском активации оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных. Вместе с тем, с учетом накопленного клинического опыта применения ГИБП у ВИЧ-инфицированных пациентов, в исключительных случаях, при условии осознания больным имеющихся рисков лечения, назначение иФНО α возможно на фоне антиретровирусной терапии.

К случаям, при которых можно начать лечение пациента с ВИЧ иФНО α , следует отнести:

- генерализованное поражение опорно-двигательного аппарата, затрудняющее самообслуживание пациента, резистентное к стандартной противовоспалительной терапии;

- увеит, ассоциирующийся с риском потери зрения, резистентный к стандартному лечению;
- резистентный к стандартной терапии коксит, сопровождающийся риском потери функции тазобедренного сустава;
- аксСпА, ассоциирующиеся с генерализованными формами кожного псориаза, резистентными к стандартной терапии [70–75].

Комментарий к пункту 12. Серьезными следует считать инфекции, приведшие к госпитализации, требующие внутривенной, и/или длительной, и/или двухкомпонентной антибактериальной терапии; инвазивные, обширные и/или генерализованные микозы; рецидивирующую инфекцию *herpes zoster* [65–75].

Комментарии к пунктам 13–17. Рекомендации основаны на результатах клинических исследований.

IV. Обсуждение

Настоящие рекомендации являются первыми отечественными рекомендациями, в разработке которых принимали участие не только врачи, но и пациенты. Рекомендации представляют собой результат синтеза данных литературы по лечению СпА, мнения врачей и пациентов. Серьезной проблемой в разработке рекомендаций явилась малая доказательная база по изучаемой проблеме, что связано с небольшим опытом применения препаратов, актуальных для лечения СпА в настоящий момент. Так, НПВП длительно и в постоянном режиме начали применять лишь после 2010 г., в связи с чем клинического опыта по оценке их безопасности немного. Аналогично, ГИБП активно используются для лечения АС в течение последнего десятилетия, т. е. клинический опыт их применения только формируется. С учетом указанных проблем, часть представленных рекомендаций заимство-

ваны из рекомендаций по ведению больных ревматоидным артритом, клинический опыт по лечению которых несколько больше, чем при СпА. В частности, заимствованными являются рекомендации по ведению больных с коморбидными состояниями – хроническими вирусными гепатитами В/С, хронической сердечной недостаточностью, опухолями.

Достоинством настоящих рекомендаций является подробный алгоритм оценки безопасности лечения. Впервые обсуждается лечение СпА у больных с ВИЧ. Это представляется особо важным в свете частой активации СпА на фоне ВИЧ-инфекции.

Авторы просят обратить внимание на тот факт, что, несмотря на то что цель лечения СпА обозначена как достижение ремиссии/низкой активности заболевания, в статье понятие ремиссии и способы оценки эффективности лечения не обсуждаются. Это связано с тем, что вопрос определения ремиссии при АС достаточно объемный и будет обсуждаться в отдельной публикации. До ее появления мы предлагаем применять в клинической практике понятие относительной ремиссии ASAS.

По мере накопления новых данных настоящие рекомендации будут совершенствоваться и обновляться.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
3. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
4. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
5. Ward MM. Update on the American College of Rheumatology / Spondyloarthritis Research and Treatment Network / Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):739-40. doi: 10.1007/s10067-014-2660-9
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
7. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al; 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
8. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
9. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48-51 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-48-51
10. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):807-18. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.005

11. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i93-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200798
12. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;1-12. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
13. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl 1):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
14. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадочкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
15. Каратеев АЕ. Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)». Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):367-9 [Karateev AE. Commentary on the paper «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group)» by I.Z. Gaidukova et al. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):367-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-367-369
16. 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.2011.151027896
17. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. 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
18. 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
19. Inman WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: assessment of risks. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;8(1):71-85.
20. 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
21. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:700-5. doi: 10.1302/0301-620X.85B5.13970
22. Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum.* 2005;53:364-7. doi: 10.1002/art.21170
23. Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2005;76:735-40. doi: 10.1080/17453670510045309
24. Gensler L, Reveille J, Lee M, et al. High dose nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs) and tumor necrosis factor Inhibitor Use results in less radiographic progression in Ankylosing Spondylitis – a Longitudinal Analysis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10:2481-2.
25. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1 Suppl 1:e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053
26. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoRSaP. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-9 [Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaP cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
28. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
29. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(10):1051-61. doi: 10.1136/ard.2010.128660
30. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):197-208. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03038
31. Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver.* 2016 Jan;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372
32. Sostres C, Jerusalem Gargallo C, Lanás A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9439-50. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9439
33. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 2010;122(12):e584-e636. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005

34. Orford JL, Sesso HD, Stedman MA, et al. Comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):95-100. doi: 10.1067/mhj.2002.123317
35. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
36. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515280. doi: 10.1155/2015/515280
37. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
38. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res*. 2015 Dec 29;104:108-14. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.026
39. Rosen E, Tsesis I, Vered M. [U.S. Food and Drug Administration (FDA) strengthens warning that non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause myocardial infarctions or strokes: the dentist's perspective]. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 1993;32(4):6-10.
40. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
41. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0122899. doi: 10.1371/journal.pone.0122899. eCollection 2015.
42. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956
43. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247-55. doi: 10.1177/2050640613502900
44. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747
45. 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/ard.2010.144998
46. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
47. 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;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
48. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
49. 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
50. 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
51. Mackay K, Brophy S, Mack C, et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in Ankylosing Spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index. *J Rheumatol*. 2000;27:2866-72.
52. Резюме Совета экспертов «Вопросы “выживаемости” генно-инженерных биологических препаратов и возможности переключения на секукинумаб при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике» Москва, 10 февраля 2017 г. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):230-1 [The Expert Board's Abstract on Questions of the survival of biological agents and the possibility of switching to secukinumab in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):230-1 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-230-231
53. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):661-8. doi: 10.1186/ar3369
54. 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;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
55. 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;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375
56. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкарян ЭВ. Концентрация интерлейкина-17а остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):80-5 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year. *Terapevticheskyy Archiv*. 2017;89(4):80-5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789480-85
57. 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
58. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- α blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):174-80.
59. 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
60. 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.
61. 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: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
62. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 Suppl 78:S33-6.

63. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat.* 2017 May;18:1-23. doi: 10.1080/09546634.2017.1329511
64. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
65. Accortt NA, Bonafede MM, Collier DH, et al. Risk of subsequent infection among patients receiving tumor necrosis factor inhibitors and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):67-76. doi: 10.1002/art.39416
66. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15 Suppl:11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783
67. Ooka K, Lim JK. Treatment of hepatitis C in patients undergoing immunosuppressive drug therapy. *J Clin Transl Hepatol.* 2016 Sep 28;4(3):206-27. doi: 10.14218/JCTH.2016.00017
68. Valaydon Z, Pellegrini M, Thompson A, et al. The role of tumour necrosis factor in hepatitis B infection: Jekyll and Hyde. *Clin Transl Immunol.* 2016;5(12):e115. doi: 10.1038/cti.2016.68
69. Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-30 [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):322-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-322-330
70. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, et al. The rates of serious infections in HIV-infected patients who received tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitor therapy for concomitant autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(3):449-52. doi: 10.1002/acr.22955
71. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ocas UI. Etanercept for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Psoriatic Arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1093-8. doi: 10.4065/75.10.1093
72. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2008 Apr;144(4):453-6. doi: 10.1001/archderm.144.4.453
73. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori M, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:710-2. doi: 10.1136/ard.2007.081513
74. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043. Epub 2016 Jan 14.
75. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS.* 2004;18:257-64. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043
76. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational Studies on the Risk of Cancer Associated with TNF-Inhibitors in RA: A Review of their Methodologies and Results. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):21-32. doi: 10.1002/art.30653