

Опыт раннего назначения цертолизумаба пэгола пациентам трудоспособного возраста с аксиальным спондилоартритом в рамках модели клинико-статистических групп

Грабовецкая Ю.Ю.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград
Россия, 236016, Калининград, ул. Александра Невского, 14

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) представляет собой иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. Основной целью терапии аксСпА является замедление и предотвращение структурных повреждений, которые становятся основной причиной инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Своевременная диагностика и раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов позволяют замедлить прогрессирование заболевания. В статье представлен опыт применения ингибитора фактора некроза опухоли α – цертолизумаба пэгола (ЦП) у пациентки молодого возраста с ранним аксСпА, которая получает препарат в Калининградской области в рамках модели клинико-статистических групп (КСГ). Высокая эффективность ЦП и возможность применения в рамках тарифов КСГ позволяют назначить препарат на ранней стадии аксСпА. Отсутствие Fc-фрагмента в структуре молекулы ЦП предоставляет дополнительные возможности для пациенток репродуктивного возраста, которые могут использовать препарат на этапе планирования и течения беременности, а также в период лактации.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибитор фактора некроза опухоли α ; цертолизумаба пэгол.

Контакты: Юлия Юрьевна Грабовецкая; dr.grabovetskaya@mail.ru

Для ссылки: Грабовецкая Ю.Ю. Опыт раннего назначения цертолизумаба пэгола пациентам трудоспособного возраста с аксиальным спондилоартритом в рамках модели клинико-статистических групп. Современная ревматология. 2020;14(3):97–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-97-101

Experience with early use of certolizumab pegol in able-bodied patients with axial spondyloarthritis in the framework of a model for clinical statistical groups

Grabovetskaya Yu. Yu.

*Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;
14, Aleksandr Nevsky St., Kaliningrad 236016, Russia*

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an immune-mediated inflammatory disease that affects predominantly the sacroiliac joints and spine. The main goal of axSpA therapy is to slow down and prevent structural damages that become a main cause of disability in able-bodied patients. Timely diagnosis and early prescription of biological agents can slow down the progression of the disease. The paper presents the experience in using the tumor necrosis factor- α inhibitor certolizumab pegol (CP) in a young female patient with early axSpA, who receives the drug within the framework of a model for clinical statistical groups (CSG) in the Kaliningrad Region. The high efficiency of CP and the possibility of using the latter within the CSG tariffs allow the drug to be prescribed for early-stage axSpA. The absence of an Fc-fragment in the molecular structure of CP provides additional opportunities for reproductive-aged female patients who can use the drug during the planning stage, pregnancy, and lactation.

Keywords: ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitor; certolizumab pegol.

Contact: Yulia Yuryevna Grabovetskaya; dr.grabovetskaya@mail.ru

For reference: Grabovetskaya Yu Yu. Experience with early use of certolizumab pegol in able-bodied patients with axial spondyloarthritis in the framework of a model for clinical statistical groups. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):97–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-97-101

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) относится к гетерогенной группе спондилоартритов (СпА) и характеризуется преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС). [1]. Согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international

Society) 2009 г., аксСпА может быть классифицирован как нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС), отличительной особенностью которых является наличие рентгенологических признаков сакроилиита (СИ) при АС или активного СИ по данным маг-

нитно-резонансной томографии (МРТ) при нр-аксСпА [2]. АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, сопровождающееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, а также частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Распространенность АС варьируется в зависимости от географической зоны и составляет приблизительно 0,1–0,3% [3]. В России насчитывается более 150 тыс. таких больных [4]. Манифестация аксСпА происходит, как правило, в молодом возрасте. В России, по данным исследования, проведенного в 29 клинических центрах, было показано, что АС характеризуется высокой активностью, частым поражением тазобедренных суставов, плохим функциональным статусом, потерей трудоспособности у 31% больных в среднем через 15 лет после начала заболевания [5]. Нр-аксСпА многими авторами рассматривается как начальная стадия АС, поскольку у 50–70% пациентов в течение 5 лет появляются рентгенологические признаки достоверного СИ [2]. Однако естественная эволюция аксСпА остается предметом дискуссий из-за наличия гендерных различий (большинство пациентов с нр-аксСпА — лица женского пола), а также из-за отсутствия у значительной части пациентов с нр-аксСпА структурного прогрессирования с исходом в АС [6]. По данным когортных наблюдений и рандомизированных клинических исследований, качество жизни (по шкалам ASQoL, SF-36, EQ-5D) и показатели активности заболевания — BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), оценка боли у пациентов с нр-аксСпА, несмотря на отсутствие у них структурных повреждений, сопоставимы с таковыми у пациентов с АС [3, 7]. Поэтому назначение лекарственной терапии у этих пациентов проводится по тем же принципам, что и при АС [8, 9].

При аксСпА воспалительная активность тесно взаимосвязана с развитием структурных изменений и ухудшением функции [8], и целями терапии являются оптимизация долгосрочного качества жизни, связанного со здоровьем, социальная адаптация посредством контроля признаков и симптомов, предотвращение структурных повреждений, нормализация или сохранение функции, минимизация сопутствующих заболеваний [10]. При этом подчеркивается важность раннего начала лечения, в период так называемого окна возможностей, которое предполагает вероятность изменения естественного развития заболевания и предотвращения потери трудоспособности [11, 12]. По данным субанализа исследования, проведенного J. Кау и соавт. [13], при исходно одинаковой активности заболевания, эффективность терапии была выше у пациентов с продолжительностью заболевания менее 5 лет по сравнению с больными с большей длительностью болезни.

Сегодня одним из эффективных методов лечения АС является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), для которых доказана способность замедлять развитие структурных повреждений [14–18]. К факторам риска развития структурных изменений относят высокую активность заболевания по индексу ASDAS-СРБ [19], наличие синдесмофитов в исходный период [20] и сочетание МРТ-признаков остейта, носительства HLA-B27 и высокого уровня СРБ [21]. Согласно современным рекомендациям по лечению аксСпА [8, 22], назначение ГИБП

показано пациентам со стабильно высокой активностью заболевания, несмотря на прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве противовоспалительной терапии первой линии. Предпочтительным методом оценки активности заболевания является индекс ASDAS-СРБ или ASDAS-СОЭ [9].

Среди ГИБП наиболее изученный класс препаратов — ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), которые успешно применяются в лечении АС и других ревматических заболеваний уже около 20 лет. В настоящее время для терапии АС зарегистрировано пять оригинальных иФНО α : адалимумаб, цертолизумаба пэгол (ЦП), голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. По данным систематического обзора и метаанализа 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), иФНО α достоверно превосходят плацебо по снижению значений BASDAI и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [23, 24], также пациенты с АС, получающие эти препараты, в 4,7 раза чаще достигают 40% улучшения по критериям ASAS40 в течение первых 12 нед лечения (отношение шансов 4,73; 95% доверительный интервал 3,75–5,98) [24]. Применение иФНО α при нр-аксСпА также показало высокую эффективность данного лечения в отношении как снижения BASDAI и BASFI, так и достижения ASAS40 [24]. По данным метаанализов РКИ, применение иФНО α не увеличивало риск развития побочных эффектов и онкологических заболеваний. Вместе с тем при использовании препаратов этой группы требуется проведение мониторинга состояния пациентов из-за возможности развития инфекционных осложнений, в первую очередь реактивации туберкулеза [25–27].

Все иФНО α сопоставимы по эффективности в отношении основных клинических симптомов аксСпА [8, 23], однако при наличии внескелетных проявлений (воспалительные заболевания кишечника, увеит) предпочтение отдается назначению только четырех из них — адалимумаба, ЦП, голимумаба и инфликсимаба [8]. При этом рекомендации ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г. подчеркивают необходимость индивидуального подбора терапии, принимая во внимание мнение пациента и экономическую эффективность лечения, которая включает в себя и прямую стоимость препаратов, и непрямые расходы. Поскольку аксСпА развивается у лиц молодого возраста, важным аспектом, определяющим качество жизни, является возможность планирования семьи и рождения детей [28]. Эти вопросы требуют обязательного обсуждения с больными при назначении терапии, объяснения необходимости достижения ремиссии или минимальной активности заболевания перед планируемым зачатием [9]. Тем не менее остается вероятность незапланированной беременности, которая у пациенток с ревматическими заболеваниями составляет около 50% [29]. Чтобы избежать отмены ГИБП после подтверждения беременности, целесообразно еще до зачатия назначить препарат, который потенциально может обеспечить контроль активности заболевания и при необходимости будет применяться на всем протяжении беременности и лактации. Из зарегистрированных на сегодня ГИБП таким препаратом является ЦП, не содержащий Fc-фрагмент и не проникающий через плацентарный барьер [30].

Важную роль играет доступность генно-инженерной биологической терапии. В Калининградской области под

медицинским наблюдением находятся 502 больных аксСпА, из них около 12,0% нуждаются в назначении ГИБП. Федеральное и/или региональное льготное обеспечение препаратами из группы ГИБП в настоящее время доступно для 20 больных, еще 33 пациента в течение 2019 г. получали ГИБП в рамках клинико-статистических групп (КСГ), что суммарно составило 88,3% обеспеченности данной терапией.

Из 53 пациентов с аксСпА, получающих ГИБП в Калининградской области, большинство составляют лица мужского пола (58,5%). Средний возраст больных – 33,1±12,6 года, средняя длительность заболевания – 17,3±9,6 года, время от появления первых симптомов до установления диагноза – 8,7±2,0 года. Показаниями для назначения ГИБП у подавляющего большинства пациентов (92,4%) были сохраняющаяся высокая активность и неэффективность стандартной терапии, а у 7,6% – непереносимость предшествующей терапии. Распределение по группам препаратов было следующим: иФНОα получали 44 (83,0%) пациента, ингибиторы интерлейкина 17 – 6 (11,3%) и ингибиторы янус-киназ (off label) – 3 (5,7%). С 2010 по 2017 г. от момента выявления показаний к назначению ГИБП до их первого применения в среднем проходило 54,0±18,0 мес, тогда как в 2018–2019 гг. – 10,0±4,2 мес. Существенное сокращения сроков ожидания начала терапии ГИБП и препаратами из группы «малых молекул» стало возможным благодаря внедрению в регионе новых способов оплаты медицинской помощи по КСГ, т. е. группам заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов, а также средней ресурсоемкости – стоимости, структуре затрат и набору используемых ресурсов [31]. Данная модель финансирования позволила существенно повысить доступность генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для пациентов с аксСпА.

Представляем клиническое наблюдение, которое демонстрирует эффективность внедрения КСГ для оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара молодым пациентам трудоспособного возраста с ранним аксСпА.

Пациентка А., 22 лет, обратилась к врачу в апреле 2017 г. с жалобами на боль воспалительного характера в голеностопных и лучезапястных суставах, симметричные артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей. Консультирована терапевтом, установлен диагноз «полиартрит неуточненный», рекомендован прием НПВП в режиме «по требова-

нию». В декабре 2017 г. присоединилась боль в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника воспалительного характера, выраженная скованность в них и в шейном отделе, рецидивирующие синовиты коленных суставов. Направлена к ревматологу. По данным обследования: Нв – 105 г/л, эр. – $4,5 \cdot 10^{12}/л$, тр. – $445 \cdot 10^9/л$, л. – $6,2 \cdot 10^{12}/л$, СОЭ – 56 мм/ч, СРБ – 96 ммоль/л, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела к хламидиям, иерсиниям не выявлены, HLA-B27 отрицательный. Рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп, коленных суставов, костей таза без патологических изменений. Семейный анамнез по ревматическим заболеваниям, в том числе СпА, псориазу неотягощен. На основании клинической картины был установлен диагноз: серонегативный ревматоидный артрит, ранняя стадия, активность высокая (DAS28 7,4), рентгенологическая стадия 0–I, АЦЦП негативный, функциональная недостаточность 2. Назначены сульфасалазин 2 г/сут, НПВП. Через 3 мес в связи с сохраняющейся высокой активностью была проведена коррекция терапии: сульфасалазин отменен, назначен метотрексат (МТ) 10 мг/нед с последующей эскалацией дозы до 20 мг/нед, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 6 г), однако высокая клинико-лабораторная активность сохранялась. В октябре 2018 г. присоединилась боль в области ахилловых сухожилий, подошвенной фасции, надостных мышц. При МРТ КПС выявлены признаки активного двустороннего СИ. Диагноз был пересмотрен на нр-аксСпА, доза МТ увеличена до 25 мг/нед, последовательно проведено три пункции коленных суставов с эвакуацией до 80 мл синовиальной жидкости, с декабря 2018 г. по июнь 2019 г. выполнено два внутрисуставных введения глюкокортикоидов (бетаметазон) в голеностопные суставы.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась высокая клинико-лабораторная активность аксСпА, в связи с чем было принято решение о начале ГИБТ. С учетом клинических проявлений заболевания: нерентгенологическая стадия аксСпА, наличие периферического артрита и энтезитов, детородный возраст пациентки было решено назначить ЦП (Симзия®). В присвоении группы инвалидности пациентке было отказано, и терапия была иницирована в рамках КСГ. В июне 2019 г., после проведения стандартного скрининга, начато введение ЦП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата: индукционная доза 400 мг в недели 0, 2 и 4, затем поддерживающая доза – 400 мг 1 раз в

Показатели активности аксСпА на фоне терапии ЦП Indicators of axSpA activity during CP therapy

Дата	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	BASDAI	ASDAS-CPB	MASES	Боль в спине (ЧРШ)
Исходная активность аксСпА						
Июнь 2019 г.	105	77,7	8,6	5,2	13	10
Активность аксСпА на фоне терапии ЦП						
Июль 2019 г.	23	0,4	7,7	4,8	11	8
Июль 2019 г.	15	0,6	4,5	3,7	10	6
Август 2019 г.	14	3,3	4,1	2,9	2	6
Сентябрь 2019 г.	12	6	4,3	2,6	2	3
Октябрь 2019 г.	18	1,43	2,9	1,7	3	1
Ноябрь 2019 г.	8	1,2	2,6	1,6	2	0
Декабрь 2019 г.	16	2,4	3,1	1,3	0	1
Январь 2020 г.	19	2,9	2,5	1,2	1	0

Примечание. MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Scores) – Маастрихтский индекс энтезита для анкилозирующего спондилита (0–13 баллов); ЧРШ – числовая рейтинговая шкала боли (0–10 баллов).

Note. MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Scores (0–10 scores); NRS – numerical pain rating scale (0–10 scores).

4 нед. Клинический ответ наблюдался уже на этапе инициации терапии, а к 16-й неделе была достигнута низкая клинико-лабораторная активность (см. таблицу). В настоящее время пациентка продолжает лечение ЦП 400 мг 1 раз в 4 нед и МТ 25 мг/нед. Планируется постепенное снижение дозы МТ вплоть до полной отмены в рамках подготовки к беременности.

Обсуждение

Клинические проявления аксСпА гетерогенны, что затрудняет его диагностику, особенно на ранней стадии, когда отсутствуют патогномичные рентгенологические признаки структурных изменений в области КПС. МРТ позволяет выявлять ранние симптомы СИ, однако они не всегда специфичны. Так, МРТ-признаки остейта КПС выявляются, по данным разных авторов, у 25% здоровых добровольцев, у 23% пациентов с неспецифической болью в спине, у 30–40% спортсменов, у 23–36% призывников [32] и у 57% рожавших женщин [33]. С учетом этих ограничений диагноз аксСпА должен основываться не только на данных МРТ, но и на анализе всего комплекса клинических проявлений и лабораторных показателей. Часто от момента появления первых симптомов заболевания до окончательного установления диагноза проходят многие месяцы и годы (нередко от 5 до 14 лет) [3, 6, 34]. За это время болезнь прогрессирует, появляются необратимые структурные повреждения, которые существенно ограничивают функциональные возможности пациента.

Приведенный клинический пример иллюстрирует успешность ранней диагностики и своевременного начала терапии при нр-аксСпА. Раннее назначение ГИБП и тщательный мониторинг клинических и лабораторных показате-

телей позволяют в условиях реальной клинической практики добиться значимого снижения активности заболевания. Применение модели КСГ «Лечение с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии» для круглосуточного и дневного стационара дает возможность назначать эффективную терапию молодым пациентам с небольшой продолжительностью аксСпА. Выбор конкретного ГИБП проводится с учетом клинических проявлений заболевания, сопутствующих состояний и ряда других факторов. В представленном случае выбор препарата был обусловлен его доказанной высокой эффективностью в лечении нр-аксСпА и АС. По данным регистрационного исследования RAPID-axSpA, применение ЦП приводило к быстрому и стойкому уменьшению воспаления, а также замедлению рентгенологического прогрессирования по индексу mSASSS [14]. В 2019 г. были опубликованы результаты первого исследования, посвященного применению ГИБП (ЦП) у пациентов с нр-аксСпА с 52-недельным плацебо-контролируемым периодом. Показаны высокая эффективность и статистически значимое преимущество иФНО α по сравнению с препаратами стандартной терапии (НПВП): ASAS40 на неделе 52 достигли 56,6 и 15,8% пациентов соответственно [35]. В нашем клиническом наблюдении назначение молодой пациентке с нр-аксСпА ЦП в течение короткого времени позволило добиться низкой активности заболевания, сохранить трудоспособность и существенно улучшить качество жизни.

Таким образом, высокая эффективность и особая структура молекулы ЦП позволяют рекомендовать его для терапии пациентов с нр-аксСпА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартитов. 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. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43-8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
3. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
4. Лила АМ, Древалъ РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;13(4):18-25. [Lila AM, Dreval' RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-18-25
5. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
6. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053. eCollection 2015.
7. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2019 Nov 21; 5(2):e001108. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001108. eCollection 2019.
8. Van der Heijde D, Ramiro S, Landew OR, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит (KP 252). [Ministry of health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Ankylosing spondylitis (KR 252)].
10. 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*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
11. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859. Epub 2012 May 5.
12. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(3):109. doi: 10.1186/ar4561.

13. <https://acrabstracts.org/abstract/earlier-treatment-of-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-with-certolizumab-pegol-results-in-improved-clinical-and-patient-reported-outcomes/>
14. Van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):699-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212377. Epub 2018 Jan 17.
15. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, 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. Epub 2013 May 3.
16. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:997-8. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.1396
17. Maas F, Arends S, Brouwer E, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul;69(7):1011-1019. doi: 10.1002/acr.23097. Epub 2017 Jun 9.
18. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):63-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211544. Epub 2017 Sep 22.
19. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2114-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209. Epub 2016 Apr 28.
20. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):910-5. doi: 10.1136/ard.2006.066415. Epub 2007 Feb 28.
21. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1823-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596. Epub 2017 Jul 6.
22. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.
23. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative Efficacy of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Bayesian Network Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):481-90. doi: 10.3899/jrheum.170224. Epub 2018 Jan 15.
24. Callhoff J, Sieper J, Wei A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9.
25. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis—a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Apr;54(2):234-43. doi: 10.1007/s12016-017-8623-6.
26. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup1):35-54. doi: 10.1080/14740338.2016.1238458.
27. 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 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
28. Лила АМ. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина? Современная ревматология. 2018;12(1):93-100.
- [Lila AM. A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution. What can modern medicine offer? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):93-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-93-100
29. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Mar;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516.
30. Mariette X, Fbrger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
31. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (МЗ РФ Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Протокол заседания от 18.12.15 №06/11/20).
- [Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of mandatory medical insurance (Ministry of health of the Russian Federation Federal Fund for mandatory medical insurance. Protocol of the meeting dated 18.12.15 №06/11/20)].
32. Lukas C, Cyteval C, Dougados M, Weber U. MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis: major advance with critical limitations 'Not everything that glitters is gold (standard)'. *RMD Open.* 2018 Jan 12;4(1):e000586. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000586. eCollection 2018.
33. De Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of Spondylo-Arthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul;70(7):1042-48. doi: 10.1002/art.40475. Epub 2018 May 23.
34. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol.* 2019 Mar;38(3):625-34. doi: 10.1007/s10067-018-4397-3. Epub 2018 Dec 26.
35. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1101-11. doi: 10.1002/art.40866. Epub 2019 May 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.05.2020/13.08.2020/25.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>