

# Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрены как хорошо изученные, так и некоторые малоизвестные методы лечения аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита (АС), которые появились в последние годы, а также перспективные направления терапии АС.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес; 123456\_57@mail.ru

**Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф. Последние достижения и перспективы терапии аксиального спондилоартрита / анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(2):94–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105

## Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment

Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Well-established and some little-known treatments of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis (AS), which have appeared in recent years are discussed, also discussed are emerging trends for AS treatment.

**Key words:** axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; therapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; biological disease modifying antirheumatic drugs.

**Contact:** Shandor Fedorovich Erdes; 123456\_57@mail.ru

**For reference:** Erdes Sh.F. Recent advances and prospects of axial spondyloarthritis / ankylosing spondylitis treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):94–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-94-105

Анкилозирующий спондилит — АС (M45.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Традиционно лечение аксиального спондилоартрита (аксСПА), в том числе АС, подразделяется на консервативное и хирургическое. В настоящем сообщении будут рассмотрены как хорошо изученные, так и некоторые малоизвестные методы лечения данного заболевания, которые появились в последние годы, а также перспективные направления терапии АС.

### Нефармакологические методы лечения

Немедикаментозные методы лечения играют важную роль в ведении пациентов с аксСПА. В первую очередь следует отметить, что ASAS–EULAR (Assessment of SpondyloArthritis international Society — European League Against Rheumatism) рекомендуют информировать больных о заболевании и разъяснять им пользу регулярных физиче-

ских упражнений и отказа от курения [2]. Установлено, что лечебная физкультура (ЛФК) при аксСПА является важной частью немедикаментозной терапии и дает хороший клинический эффект, особенно при занятиях в организованных группах под руководством инструктора [3]. Контролируемые групповые упражнения приводят к более выраженному улучшению качества жизни, подвижности позвоночника и глобальной оценки пациентом своего состояния, чем неконтролируемые индивидуальные программы упражнений [4] или их самостоятельное выполнение дома [5]. В свою очередь, включение аэробных тренировок, кардиореспираторных упражнений и образовательных программ в традиционные программы ЛФК способно улучшить клинические результаты [6], как и гидрокинезотерапия (физические упражнения в воде) [7], хотя разработка наиболее эффективных комплексов физической реабилитации и стандартизация подходов к их оценке остаются актуальными.

Многообещающим является совместное использование кардиореспираторных и силовых упражнений, которое, по данным небольшого пилотного исследования, оказало выраженное позитивное влияние на эмоциональное состояние, утомляемость и работоспособность в течение дня у па-

циентов с аксСпА [8]. Высокоинтенсивные упражнения уменьшают симптомы заболевания (боль, усталость, скованность) и воспалительную активность [9], улучшают функциональные возможности и качество жизни у больных аксСпА.

В то же время авторы анализа когорты DESIR [10] не выявили улучшения функции у пациентов с ранним аксСпА на фоне рано начатой ЛФК (не менее 8 сеансов под руководством инструктора в течение первых 6 мес заболевания). Кроме того, было показано, что, несмотря на субъективное снижение воспалительной активности заболевания и значительное улучшение физической активности у больных как нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА), так и АС [11], качество жизни практически не изменилось, не наблюдалось и положительной динамики биомаркеров костного метаболизма. Это указывает на то, что хотя ЛФК и важна для здоровья пациентов с аксСпА, но, по-видимому, не влияет на костный метаболизм.

Согласно последним данным, отмечен определенный эффект грязелечения (Эуганская термальная зона, провинция Падуа, Италия) [12] и иглоукалывания (simple-needlingtherapy) [13]. Однако для подтверждения эффективности этих методов необходимо проведение качественных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В целом большинство авторов позитивно оценивают физиотерапию, но из-за низкого уровня доказательств эффективности метода с осторожностью относятся к его использованию, особенно у пациентов с остеопорозом, анкилозами, высокой активностью заболевания.

Таким образом, медицинская реабилитация, или восстановительная медицина, — важный метод лечения ревматических заболеваний (РЗ), в том числе АС. Однако признания специалистов она не получила [14], что связано в первую очередь с недостаточным использованием методов доказательной медицины в данной области. Вместе с тем в последнее время появляются публикации, обобщающие накопленный опыт [15].

При аксСпА важную роль играют пациентские организации. В разных странах органы здравоохранения создают консультативные группы для пациентов с целью вовлечения их в процессы принятия решений, касающихся разных разделов оказания медицинской помощи [16]. Так, в организованную в январе 2014 г. Экспертную группу по изучению СпА при Ассоциации ревматологов России входит президент отечественной пациентской организации «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», который участвует в принятии решений и разработке клинических рекомендаций по ведению и мониторингу больных АС [17–20].

О значении пациентских организаций в ведении больных АС было заявлено еще в первой декаде XXI в. [21], однако доказательства этого положения отсутствовали. В недавно опубликованном исследовании испанских ревматологов [22] показано, что члены пациентских организаций чаще занимаются физическими упражнениями и отказываются от курения, чем не входящие в них больные. Кроме того, члены ассоциаций имеют более низкую активность заболевания, меньше функциональных ограничений и более низкий риск психологического дистресса, несмотря на большую длительность заболевания и применение традиционных схем лечения. Результаты этого исследования подтвердили, что активное участие в работе пациентской орга-

низации благотворно влияет на течение аксСпА, так как способствует формированию правильного образа жизни.

Отдельного внимания заслуживает удаленный мониторинг больных, который активно развивается в последнее время. Как показывают данные китайских авторов, из 1201 больного аксСпА, установившего на смартфон программу SpAMS (Smart-phone SpondyloArthritis Management System), в начале наблюдения неактивное заболевание или минимальную его активность имели 57%, а через 13 мес — 79% больных [23, 24]. При этом непрямым медицинским расходам снизились на 16%. Системы дистанционного мониторинга больных оказывают реальную помощь как альтернативный метод связи пациента с лечащим врачом [25].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о благотворном влиянии некоторых методов медицинской реабилитации на пациентов с АС. Однако их использование при нр-аксСпА изучено мало. Включение в комплекс лечебных мероприятий аэробных и кардиореспираторных упражнений, а также образовательных программ может улучшить клинические исходы, хотя существует потребность в определении наиболее эффективных протоколов [26].

#### Фармакологические методы лечения

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).** Традиционно НПВП являются первой линией терапии АС, что отражено в клинических рекомендациях всех ревматологических ассоциаций [20, 27, 28]. НПВП позволяют хорошо контролировать боль и скованность при аксСпА, улучшают функциональные возможности пациентов [29], а также уменьшают выраженность активного сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [30]. При этом различий в эффективности между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы 2 не наблюдается [31, 32].

Наиболее спорным остается вопрос о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС. Впервые А. Wanders и соавт. [33] доказали, что постоянный прием цефекоксига в течение 2 лет замедляет прогрессирование АС. В дальнейшем при апостериорном (post hoc) анализе обнаружено, что этот эффект более выражен у пациентов с повышенным уровнем острофазовых показателей воспаления или высокой и очень высокой активностью по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [34]. Однако при 2-летнем исследовании диклофенака снижение скорости прогрессирования АС подтвердить не удалось [35]. Позже было доказано замедление прогрессирования структурных изменений позвоночника у больных АС, имеющих высокий индекс приема НПВП. Этот эффект наблюдался почти исключительно у пациентов, у которых исходно выявлены синдесмофиты и повышенный уровень СРБ [36]. Результаты нашего исследования позволили предположить, что при раннем аксСпА непрерывное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование сакроилиита [37].

**Глюкокортикоиды (ГК).** Вопрос о применении ГК у больных аксСпА обсуждается только при неэффективности или недостаточной эффективности НПВП [38]. Их введение в КПС рассматривается как один из способов лечения СпА. Эффективность введения ГК в КПС по сравнению с плацебо была доказана в двух РКИ (n=30), проведенных в конце прошлого столетия [39, 40]. Впоследствии в откры-

тых исследованиях хороший ответ на локальную терапию ГК при сакроилиите был зарегистрирован более чем в 80% случаев, средняя продолжительность улучшения — более 8 мес, отмечалось уменьшение признаков остеоита по данным МРТ [41].

Не только в европейских, но и в последних рекомендациях американских ревматологов строго не показано системное применение ГК [27, 28]. Однако еще в 2014 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования длительностью 2 нед, показавшие, что ежедневный пероральный прием преднизолона в дозе 50 мг быстро приводит к заметному клиническому улучшению у пациентов с активным АС [42]. Хотя длительность достигнутого эффекта не была указана, данный метод, по-видимому, можно использовать в клинической практике в качестве бридж-терапии.

**Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП).** Метотрексат и лефлуномид, активно применяемые при ревматоидном артрите (РА), практически не рекомендуются для лечения АС, особенно при наличии только аксиальных проявлений. В то же время они могут назначаться пациентам с периферическими артритом или хроническим увеитом. В соответствии с рекомендациями ASAS сульфасалазин является препаратом выбора при периферической симптоматике [27]. Однако все эксперты сходятся во мнении, что сБПВП при АС мало эффективны и существенно не влияют на течение заболевания.

**Таргетные сБПВП.** Это новый класс лекарственных препаратов для лечения РЗ, которые используются при РА, активно внедряются при псориатическом артрите (ПсА) и изучаются при аксСпА.

К настоящему времени уже три ингибитора Янус-киназ — тофацитиниб (ТОФА, нацеленный на JAK 1, 2 и 3), филготиниб и упатацитиниб (оба направлены преимущественно на JAK 1) — показали клиническое превосходство над плацебо при АС.

Результаты 16-недельного плацебо-контролируемого РКИ II фазы продемонстрировали значительную эффективность ТОФА при активном АС, резистентном к НПВП [43]. Самая высокая частота достижения ASAS20 наблюдалась при приеме дозы 10 мг/сут, особенно у пациентов как с повышенным уровнем СРБ, так и с признаками активного сакроилиита по данным МРТ. Связи между дозой препарата и частотой достижения клинического ответа не отмечено. Различия в эффективности ТОФА и плацебо проявились через 4–8 нед после начала их применения, что свидетельствовало о более медленном развитии ответа на терапию, чем при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ).

Данные II фазы 12-недельного плацебо-контролируемого РКИ, посвященного оценке эффективности филготиниба 200 мг/сут у пациентов с активным АС, рефрактерным к НПВП [44], показали его статистически значимое положительное влияние на активность заболевания, которое отмечалось уже на 1-й неделе. Улучшение по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) было зафиксировано у 33% больных исследуемой группы и 2% пациентов группы плацебо. Как и при применении ТОФА, клинический эффект развивался через 4–8 нед лечения.

Упатацитиниб в дозе 15 мг/сут изучался в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании фазы II–III, в ко-

тором принимали участие 123 пациента с активным АС, рефрактерным к НПВП [45]. Количество больных, достигших ответа по ASAS40 на 14-й неделе лечения, было значительно больше в группе упатацитиниба по сравнению с группой плацебо (52 и 26% соответственно), и это различие наблюдалось уже при первом визите на 2-й неделе. Предварительные данные изучения ингибиторов Янус-киназ при аксСпА демонстрируют их сопоставимую с иФНО $\alpha$  клиническую эффективность.

Другие ингибиторы Янус-киназ (аброцитиниб, итацитиниб, пефицитиниб, руксолитиниб, GSK2586184) в настоящее время изучаются при разных иммуновоспалительных заболеваниях. Активное и быстрое внедрение в клиническую практику препаратов данной группы, способствовало разработке первых рекомендаций по их применению и мониторингу [46].

**Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).** В настоящее время имеется большое количество разных ГИБП, из которых европейскими, американскими и отечественными ревматологами при аксСпА рекомендуются иФНО $\alpha$  и ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17 [20, 27, 28]. Многочисленные данные подтверждают их эффективность и безопасность при данном заболевании.

**иФНО $\alpha$  при аксСпА.** Многочисленные исследования, проведенные в начале XXI в., доказали высокую эффективность иФНО $\alpha$ : инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГЛМ) и цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) при аксСпА, причем как при нр-аксСпА, так и при АС. В работе X. Baraliakos и соавт. [47] подтверждены клиническая эффективность и безопасность 12-месячной терапии иФНО $\alpha$  в реальной клинической практике, что согласуется с данными, полученными ранее в РКИ.

В настоящее время иФНО $\alpha$  остаются наиболее широко назначаемыми ГИБП при аксСпА, однако при их использовании нередко развивается первичная или вторичная неэффективность. В исследовании португальских авторов, изучавших влияние причин прекращения терапии первым иФНО $\alpha$  на ответ на второй иФНО $\alpha$  при аксСпА, установлено, что при развитии вторичной неэффективности первого иФНО $\alpha$  ответ на второй иФНО $\alpha$  был лучше, чем при его первичной неэффективности [48].

Исходно краткосрочные данные РКИ с использованием иФНО $\alpha$  сравнивались с данными, полученными при исследовании исторических когорт больных АС, которые не получали иФНО $\alpha$ . Эти работы были недостаточно длительными, чтобы установить протективное влияние такой терапии на рентгенологическое прогрессирование АС [49, 50]. Однако в более поздних работах при использовании современных методов оценки аксСпА было продемонстрировано значительное снижение скорости рентгенологического прогрессирования при ранней и непрерывной терапии иФНО $\alpha$ , особенно если ее продолжительность превышала 4 года [51]. При последующем анализе было показано, что у пациентов с АС, леченных иФНО $\alpha$  в течение 4–8 лет, рентгенологическое прогрессирование значительно замедляется [52]. В дальнейшем утверждение, что длительный прием иФНО $\alpha$  тормозит патологическую пролиферацию костной ткани при аксСпА, было обосновано и в других работах [53–56]. Помимо этого, при исследовании влияния ИНФ на состояние костной ткани обнаружено [57], что он может значительно улучшить ее метаболизм, тем самым были под-

тверждены данные об увеличении минеральной плотности костной ткани на фоне применения ИНФ [58, 59].

В ранних исследованиях иФНО $\alpha$ , касавшихся стратегии индукции и поддержания ремиссии при аксСПА, показано, что прекращение лечения после достижения ремиссии может быстро привести к обострению заболевания у большинства пациентов. В 2020 г. были опубликованы результаты РКИ C-OPTIMISE [60, 61], цель которого состояла в оценке стратегий поддержания стойкой ремиссии (ASDAS <1,3 в течение минимум 12 нед) у пациентов с ранним аксСПА. Сравнивались стандартные и редуцированные дозы ЦЗП, а также эффект отмены препарата после достижения стойкой ремиссии. За период с 48-й по 96-ю неделю у 83,7% пациентов, получавших полную поддерживающую дозу ЦЗП (200 мг раз в 2 нед), у 79,0% пациентов, использовавших уменьшенную поддерживающую дозу (200 мг раз в 4 нед), и у 20,2% лиц группы плацебо обострения не возникло. При этом у пациентов с рентгенологическим и нр-аксСПА эффективность ЦЗП была сопоставимой. Ранее исследований, посвященных выбору наилучшей стратегии поддержания клинической ремиссии у пациентов с аксСПА, не проводилось, а в предыдущих работах отмена иФНО $\alpha$  часто вызывала рецидив заболевания [62, 63], хотя нередко редукция дозы позволяла удержать достигнутый эффект [64].

Сравнительное исследование эффективности двух иФНО $\alpha$  при АС, включавшее небольшую группу больных, показало сопоставимую эффективность и безопасность ЭТЦ и АДА [65].

В недавно проведенных исследованиях отмечено, что по влиянию на тяжесть симптомов, функциональные показатели, качество жизни и активность в повседневной жизни применение иФНО $\alpha$  совместно с реабилитационными программами более эффективно, чем монотерапия ГИБП [66]. В большинстве исследований реабилитация начиналась после достижения стабилизации состояния пациентов на фоне терапии иФНО $\alpha$ . В двух работах ЭТЦ назначали больным АС после интенсивной реабилитационной программы или после начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в комбинации с физиотерапией [67, 68]. Было установлено, что сочетание этих методов в большей степени улучшило функциональные возможности и качество жизни пациентов, чем применение одного из способов лечения. Авторы предположили, что совместное использование иФНО $\alpha$  и реабилитации оказывает синергический эффект, возможно, за счет повышения приверженности больных физическим упражнениям.

Продолжается изучение влияния иФНО $\alpha$  на течение увеита при АС. Ранее, в том числе отечественными исследователями, было показано, что при аксСПА иФНО $\alpha$  уменьшают частоту и длительность обострений увеита [69]. Анализ данных реальной клинической практики также подтвердил, что ГИБТ, в частности ГЛМ, позволяет не только хорошо контролировать активность АС, но и снижать частоту возникновения острого переднего увеита [70].

По данным последнего систематического обзора [71], ожирение увеличивает вероятность потери эффективности иФНО $\alpha$  у пациентов с аксСПА. Имеющиеся данные о роли курения как предиктора ответа на терапию, которое ранее ассоциировалось с ухудшением течения заболевания и сни-

жением эффективности ГИБП, являются неубедительными и требуют дальнейшего изучения.

Значительная клиническая эффективность и очень высокая стоимость ГИБП привели к тому, что как только закончилась патентная защита оригинальных препаратов, началось активное производство и внедрение в клиническую практику их биоаналогов. Использование биоаналогов увеличивается: например, в Европе в 2016 г. они занимали четверть (24%) всего рынка ГИБП [72]. Сегодня созданы биоаналоги ИНФ, АДА и ЭТЦ.

Учитывая, что молекулы ГИБП очень большие и имеют сложную структуру, а их производство требует применения трудоемких биотехнологий, синтезировать биоаналог, идентичный оригинальному препарату, практически невозможно. Поэтому с момента появления биоаналогов их эффективность и переносимость активно сравнивают с таковыми оригинальных препаратов. Так, по данным скандинавских авторов, у биоинавных пациентов с аксСПА [73] продолжительность удержания на терапии биоаналогами ИНФ и ЭТЦ была такой же, как у оригинальных ГИБП. В то же время переключение с оригинального ЭТЦ на его биоаналог (SB4) сопровождалось меньшим удержанием на терапии и снижением активности заболевания в изучаемой группе по сравнению с исторической когортой, получавшей оригинальный препарат [74]. В группе пациентов с воспалительными артритам в 12,6% случаев после переключения с оригинального ЭТЦ на его биоаналог лечение было прекращено либо вследствие развития нежелательных явлений, либо по другим субъективным причинам [75]. В то же время другой биосимиляр ЭТЦ (GP2015) показал полное сходство с оригиналом по клинической эффективности и иммуногенности у больных псориазом [76]. У пациентов с ранним аксСПА, не менее 12 нед находящихся в состоянии ремиссии на биосимиляре ЭТЦ (Yisaipu®), продолжение лечения в полной или половинной дозе превосходило по клиническому эффекту его полное прекращение [77]. При сравнении оригинального ИНФ с его биоаналогом также установлено большее совпадение по параметрам эффективности и безопасности [78, 79].

В Испании после внедрения биоаналогов затраты на лечение аксСПА ГИБП снизились с 11 604 евро в 2009 г. до 7464 евро в 2016 г. вследствие их более низкой стоимости и корректировки цены оригинальных препаратов [80]. В то же время подчеркивается, что наибольший вклад в экономию средств внесла оптимизация тактики лечения. Португальские исследователи также отмечают, что переход с оригинального ИНФ на его биоаналог (СТ-P13) не повлиял на эффективность и безопасность терапии СПА, РА и ПсА, а также на показатели иммуногенности, но позволил снизить затраты на 26,4% [81]. В свою очередь, в датском исследовании [82], в которое было включено 1620 пациентов, затраты до и после немедикаментозного переключения с ЭТЦ на его биоаналог (SB4) были в основном обусловлены амбулаторными посещениями (67 и 72% всех затрат соответственно). После переключения потребность в амбулаторных услугах (8%) и затраты (7%) на них увеличились, а затраты на госпитализацию (55%) и медикаменты (5%) снизились. Большая продолжительность терапии ЭТЦ приводила к увеличению расходов, в то время как пол и сопутствующие заболевания не влияли на стоимость лечения.

**ИЛ17 при аксСПА.** Роль ИЛ17 в патогенезе СПА активно изучается. Так, только к концу 2019 г. опубликовано более 3000 работ, посвященных этой теме [83]. В настоящее время уже имеются или вскоре появятся новые препараты, направленные против этого цитокина, такие как секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС), бродалумаб, бимекизумаб и нетакимаб (НТК).

Эффективность и переносимость первых иИЛ17 (СЕК и ИКС) была детально описана несколько лет назад [84–87]. В дальнейшем было показано, что при АС на 3-м и 4-м году наблюдения СЕК демонстрирует устойчивую эффективность, не зависящую от исходного уровня СРБ, и безопасность [88, 89]. К 4-му году наблюдения практически у 80% больных не зафиксировано прогрессирования заболевания.

Настороженное отношение ревматологов к иИЛ17 при лечении больных аксСПА с увеитом не нашло объективного подтверждения в субанализе трех РКИ СЕК (MEASURE 1, MEASURE 2 и MEASURE 3) [90]. Было показано, что частота новых случаев увеита с поправкой на экспозицию составила 1,4 на 100 пациенто-лет. Из 26 описанных случаев увеита 14 (3,3%) были рецидивами, а 12 (1,5%) — возникли впервые. Кроме того, у биоанальных больных выявлено 8 обострений увеита и 9 новых случаев, а у пациентов с неадекватным ответом на терапию иФНОα — 6 обострений и 3 новых случая. В целом эти данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска развития увеита на фоне применения СЕК в исследованиях MEASURE. В то же время в 2020 г., впервые на основании данных реальной практики, был описан случай развития парадоксальной реакции на иИЛ17 при АС — передний увеит [91], возникший после отмены двух предшествующих иФНОα (АДА и ЭТЦ) и введения 11 доз СЕК, с полным купированием симптомов после отмены препарата.

В ближайшее время завершится РКИ, в котором сравнивается влияние иФНОα (биоаналог АДА — SDZ-ADL) и иИЛ17 (СЕК) на рентгенологическое прогрессирование АС [92].

Интересные данные были получены при анализе эффективности иИЛ17 ИКС у больных АС [93]. Было показано, что больные, не получавшие иФНОα, чаще достигали хорошего клинического эффекта (ASAS40), чем те, у которых их отменяли из-за первичной или вторичной неэффективности. Кроме того, в исследовании COAST-V переключение с эффективной терапии АДА на ИКС не приводило к потере позитивного ответа на лечение, более того, выявлено его дальнейшее нарастание. Также на фоне терапии ИКС у пациентов отмечались улучшение производительности труда и снижение активности заболевания, которые были достигнуты к 16-й неделе и сохранялись на 52-й неделе наблюдения [94].

Третьим иИЛ17, появившимся на отечественном рынке, является НТК — оригинальное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС, бляшечным псориазом и ПсА. Исследование его эффективности показало, что к 16-й неделе 40% пациентов с АС [95], а к 52-й неделе более 80% достигают улучшений по критериям ASAS40 [96]. В свою очередь, частичная ремиссия по критериям ASAS отмечалась у 15 и 46% больных соответственно на 16-й и 52-й неделях исследования. Через 1 год наблюдения ни один пациент не

был исключен из РКИ из-за неэффективности или развития нежелательных явлений. Следует подчеркнуть, что эффективность НТК не зависела от неэффективности предшествующей терапии иФНОα.

Активно изучается иИЛ17 бимекизумаб [97], который блокирует как ИЛ17А, так и ИЛ17F. Доклинические исследования *in vitro* показали, что ИЛ17А и ИЛ17F взаимодействуют с другими медиаторами воспаления, такими как ФНОα, усиливая воспалительные реакции [98]. Вклад ИЛ17F наряду с ИЛ17А в патологическое костеобразование был показан на модели остеогенной дифференцировки стволовых клеток надкостницы человека. Сделан вывод, что нейтрализация обоих цитокинов сдерживает этот процесс в большей степени, чем ингибирование одного ИЛ17А [99, 100]. Кроме того, было обнаружено, что уровень не только ИЛ17А, но и ИЛ17F в сыворотке крови пациентов с АС достоверно выше, чем у здоровых доноров, и коррелирует с маркерами системного воспаления [101, 102]. В фазе IIb клинического исследования бимекизумаба было подтверждено, что одновременное блокирование ИЛ17А и ИЛ17F может дать хороший клинический эффект [97]: к 48-й неделе практически 60% больных с активным АС достигли ASAS40, а треть — частичной ремиссии.

Данных об эффективности бродалумаба при СПА пока нет. В настоящее время препарат активно изучается при псориазе [103, 104].

Следует отметить, что рентгенологическое прогрессирование АС при применении как иФНОα, так и иИЛ17А обычно сводилось к минимуму или стабилизировалось при длительной терапии (>2 лет), при этом существенных различий между препаратами двух групп практически не наблюдалось [105].

### Неудачи в лечении

ИЛ23 играет важную роль в патогенезе аксСПА, однако эффективность при АС иИЛ12/23 устекинумаба (УСТ), а также специфического иИЛ23 рисанкизумаба не подтверждена [106, 107]. По той же причине при аксСПА было остановлено изучение перорального ингибитора фосфодиэстеразы апремиласта [108], хотя при его применении наблюдалась тенденция к клиническому улучшению и некоторой модуляции костных биомаркеров. Также не отмечено клинической эффективности блокаторов рецепторов ИЛ1 [109] и ИЛ6 [110]. Вместе с тем, по нашим данным [111], у пациентов с АС, имеющих высокую лабораторную активность, в первую очередь высокий уровень СРБ и вторичный амилоидоз, может быть весьма эффективным лечение тоцилизумабом. Применение анти-В-клеточной терапии [112, 113], как и блокада Т-клеток АБЦ, не дали положительных результатов при АС [114].

В начале XXI в. зарегистрированная высокая эффективность моноклональных антител позволяла предполагать, что соединение разных молекул в один биспецифический препарат приведет к потенцированию клинического ответа. Был разработан препарат АВТ-122, представляющий собой двойной вариабельный домен моноклональных антител против ИЛ17 и ФНОα. При ПсА в клиническом испытании II фазы он показал эффективность, которая превосходила таковую АДА [115], однако дальнейших публикаций не последовало. Также по соображениям безопасности было прекращено исследование фазы Ib/IIa при псориазе препарата COVA322

(финомаб), нацеленного как на ИЛ17, так и на ФНО $\alpha$  (NCT02243787), его результаты не опубликованы [116].

#### Другие малоизвестные лекарственные средства

В первую очередь следует упомянуть талидомид, который в середине XX в. был запрещен в большинстве стран из-за «талидомидной трагедии». Однако в дальнейшем было обнаружено, что его применение при проказе дает удивительно хорошие результаты. В дальнейшем определенный клинический эффект был отмечен при некоторых формах лейкоза, ВИЧ, а в 2020 г. обсуждался вопрос об использовании его при новой коронавирусной инфекции — COVID-19. Эффективность талидомида при АС подтверждена в ряде исследований [117, 118]. Интересно, что в Китае для лечения АС этот препарат рассматривается в группе СБПВП наряду с метотрексатом и сульфасалазином [119].

Ингибитор тирозинкиназы нилотиниб обладал некоторой клинической эффективностью при периферическом СпА и был неэффективен при аксиальной симптоматике [120].

В Китае и Японии для лечения РА широко используется игуратимод (Т-614) — новый низкомолекулярный противоревматический препарат со свойствами НПВП и СБПВП. В последние годы его стали назначать и при активном АС [121–124]. Фармакологические исследования показали, что он может ингибировать продукцию различных воспалительных цитокинов, включая ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО $\alpha$ , а также иммуноглобулинов и ускорять образование костной ткани, ингибируя активацию остеокластов и способствуя дифференцировке остеобластов [125].

В недавнем исследовании установлено, что фактор ингибирования миграции макрофагов (Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF) не только способствует воспалению, но и запускает остеобластическую активность [126], что предполагает новую патогенетическую роль этого плейотропного цитокина при АС. Данное исследование было основано на сообщениях об антителах против CD74, которые чаще выявлялись у пациентов со СпА, чем в контрольной группе или у здоровых лиц [127]. Учитывая, что CD74 является родственным рецептором провоспалительных цитокинов, включая MIF, который оказывает влияние на костный гомеостаз [128], ось MIF–CD74 может быть звеном, соединяющим разрыв между воспалением и формированием новой костной ткани при АС. Действительно, сывороточный уровень MIF был выше у пациентов с АС, чем у здоровых лиц. Интересно, что значение MIF в сыворотке крови оказалось выше у больных с быстрым прогрессированием заболевания по сравнению с пациентами с медленным прогрессированием. Кроме того, повышение уровня MIF в сыворотке крови независимо предсказывало рентгенологическое прогрессирование [129]. Исследования *in vitro* с использованием клеточной линии остеобластов человека показало, что активация  $\beta$ -катенина может быть медиатором формирования новой костной ткани в ответ на активацию MIF.

#### Потенциально новые методы терапии

Не исключено, что в ближайшее время MIF может стать терапевтической мишенью при АС. Учитывая, что взаимодействие MIF–CD74 способствует выработке ФНО $\alpha$  в воспалительных клетках и стимулирует активацию сигнально-

го пути Wnt, блокирование MIF антителами или ингибиторами может предотвратить рентгенологическое прогрессирование АС. На сегодняшний день проведены или продолжаются несколько РКИ с использованием антител к MIF при раке (NCT01765790) и системной красной волчанке (NCT01541670). Различные низкомолекулярные ингибиторы MIF также оцениваются по другим клиническим параметрам [130] и, следовательно, могут оказаться полезными и при лечении СпА.

Еще одной потенциальной терапевтической мишенью при акСпА может стать гранулоцитарный моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Недавно было показано увеличение количества CD4 $^{+}$  и CD8 $^{+}$  лимфоцитов, продуцирующих ГМ-КСФ в крови и синовиальной жидкости у пациентов со СпА [131]. ГМ-КСФ рекрутирует предшественники гранулоцитов и моноцитов из активированного костного мозга, прилегающего к суставам, индуцируя формирование более воспалительного фенотипа клеток, а также активируя созревание дендритных клеток, полученных из моноцитов [132]. Он также вызывает разрушение хряща, усиливая выработку матриксных металлопротеиназ и резорбцию кости, активируя RANKL [133]. Было показано, что нейтрализация ГМ-КСФ эффективно снижает воспаление не только в легких, но и в периферических суставах у мышиных моделей SKG со СпА [134]. Маврилимуаб, полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору GM-CSF, в РКИ II фазы у больных РА оказался столь же эффективным, как и ГЛМ [135]. Следовательно, есть перспективы его изучения и при СпА.

Имеются данные, подтверждающие селективную бромодоменную блокаду транскрипционных коактиваторов СВР (CREB-связывающий белок) и p300 в качестве альтернативного подхода к ингибированию Th17-реакций человека [136]. Показано, что коактиватор СВР30 обладает выраженной молекулярной специфичностью для бромодомена СВР и p300 по сравнению с 43 другими бромодоменами. При клеточном тестировании на разнообразной панели культивируемых первичных клеток человека СВР30 снижал выработку иммунными клетками ИЛ17А и других провоспалительных цитокинов, а также ингибировал секрецию ИЛ17А клетками Th17 здоровых доноров при АС и ПсА. Изучается возможность использования СВР30 для лечения АС.

Другая большая область исследований новых терапевтических подходов связана с доставкой лекарств в пораженные ткани с применением нанотехнологий. Эти системы доставки лекарств показали лучшую терапевтическую комплаентность по сравнению с обычными препаратами за счет увеличения времени удержания лекарственного средства в месте действия [137]. К сожалению, в настоящее время ни одного препарата на основе нанотехнологий для АС не зарегистрировано, но они изучались при других воспалительных заболеваниях, таких как остеоартрит, РА и боль в спине, поэтому потенциально могут быть использованы и при АС [138].

#### Заключение

Таким образом, в настоящее время терапия акСпА — это не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение, которое позволяет модифицировать течение заболевания. Появляются новые разработки, которые могут значительно повысить ее эффективность.

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84-8. (In Russ.)].
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé O R, 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.
3. Lubrano E, D'Angelo S, Spadaro A, et al. Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7): 1228-30. doi: 10.3899/jrheum.110362.
4. Hilberdink B, van der Giesen F, Vliet-Vlieland T, et al. Supervised group exercise in axial spondyloarthritis: patients' satisfaction and perspective on evidence-based enhancements. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):829-37. doi: 10.1002/acr.23892. Epub 2020 Apr 25.
5. Liang H, Xu L, Tian X, et al. The comparative efficacy of supervised- versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(8):e19229. doi: 10.1097/MD.00000000000019229.
6. Perrotta FM, Musto A, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4): 479-86. doi: 10.1007/s40744-019-00170-x. Epub 2019 Aug 13.
7. Zao A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2017 Dec; 37(12):1979-90. doi: 10.1007/s00296-017-3829-8. Epub 2017 Oct 5.
8. Sveaas SH, Berg IJ, Fongen C, et al. High-intensity cardiorespiratory and strength exercises reduced emotional distress and fatigue in patients with axial spondyloarthritis: A randomized controlled pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):117-21. doi: 10.1080/03009742.2017.1347276. Epub 2017 Sep 11.
9. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med*. 2020 Mar; 54(5):292-7. doi: 10.1136/bjsports-2018-099943. Epub 2019 Feb 11.
10. Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudou S. Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Mar;83(2):185-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.05.008. Epub 2015 Dec 8.
11. Husakova M, Siebuhr AS, Pavelka K, et al. Changes of patient-reported outcomes and protein fingerprint biomarkers after exercise therapy for axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Jan;38(1):173-9. doi: 10.1007/s10067-017-3802-7. Epub 2017 Aug 30.
12. Cozzi F, Galozzi P, Ciprian L, et al. Mud-bath treatment of seronegative spondyloarthritis: experience at the Euganean Thermal Area. *Int J Biometeorol*. 2020 Jun; 64(6):937-41. doi: 10.1007/s00484-019-01761-7. Epub 2019 Jul 24.
13. Xuan Y, Huang H, Huang Y, et al. The Efficacy and Safety of Simple-Needling Therapy for Treating Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 13;2020: 4276380. doi: 10.1155/2020/4276380. eCollection 2020.
14. Сухарева МЛ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ, Агасаров ЛГ. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564-7. [Sukhareva ML, Dubinina TV, Erdes ShF, Agasarov LG. Problems of applying the principles of evidence-based medicine in the medical rehabilitation of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(5):564-7. (In Russ.)].
15. Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лиля АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-96. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM. Medical rehabilitation in the complex treatment of rheumatic diseases: a review of the literature data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):584-96. (In Russ.)].
16. Wong-Rieger D. Moving from patient advocacy to partnership: a long and bumpy road. *Patient*. 2017 Jun;10(3):271-6. doi: 10.1007/s40271-017-0216-1.
17. 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 of efficacy and safety (draft recommendations of the expert group on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(Suppl. 1):67-74. (In Russ.)].
18. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(Suppl. 1):75-9. (In Russ.)].
19. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
20. 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):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert Group on the study of spondyloarthritis at the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5): 474-84. (In Russ.)].
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
22. Garrido-Cumbrera M, Chacon-Garcia J, Navarro-Compan V, et al. Does Belonging to a Patient Association Is of Help for Patients with Axial Spondyloarthritis? Results from the Atlas Survey. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 14;22(6):22. doi: 10.1007/

- s11926-020-00897-5.
23. Ji X, Wang Y, Ma Y, et al. Improvement of disease management and cost effectiveness in Chinese patients with ankylosing spondylitis using a smart-phone management system: A prospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 25;2019:2171475. doi: 10.1155/2019/2171475. eCollection 2019.
  24. Ji X, Hu L, Wang Y, et al. «Mobile Health» for the Management of Spondyloarthritis and Its Application in China. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Nov 19; 21(11):61. doi: 10.1007/s11926-019-0860-7.
  25. Румянцева ДГ, Лиля АМ, Эрдес Ш. Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «ASpine». Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):683-90. [Rumiantseva DG, Lila AM, Erdes S. Remote monitoring of patients with axial spondyloarthritis during the COVID-19 pandemic: results and prospects of using the information technology «ASpine». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(6): 683-90 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-683-690
  26. Perrotta F, Musto A, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4): 479-86. doi: 10.1007/s40744-019-00170-x. Epub 2019 Aug 13.
  27. Van der Heijde D, Ramiro S, Landew O R, 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.
  28. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct; 71(10):1285-99. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
  29. Kroon F, Burg L, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
  30. Tang M, Xue L, Shen Y, et al. Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1):245-50. doi: 10.1007/s10067-017-3666-x. Epub 2017 May 11.
  31. Balazcs E, van der Heijde D, Narinder R, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1): 245-50. doi: 10.1007/s10067-017-3666-x. Epub 2017 May 11.
  32. Huang F, Gu J, Liu Y, et al. Efficacy and safety of celecoxib in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a 6-week randomized, double-blinded study with 6-week open-label extension treatment. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014 Dec 5;76:126-33. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.08.002. eCollection
  33. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
  34. Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370. Epub 2012 Apr 24.
  35. Sieper J, Listing J, Poddubny D, et al. Effect of continuous versus ondemand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: Results from a randomised multicenter trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897. Epub 2015 Aug 4.
  36. Poddubny D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10): 1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252. Epub 2012 Mar 29.
  37. Эрдес Ш, Румянцева ДГ, Смирнов АВ, Дубинина ТВ. Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты КОРСАР. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):186-90. [Erdes Sh, Rumyantseva DG, Smirnov AV, Dubinina TV. Disease activity and two-year dynamics of changes in the sacroiliac joints according to instrumental research methods in patients with early axial spondyloarthritis of the CORSAIR cohort. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):186-90. (In Russ.)].
  38. Бочкова АГ. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. Современная ревматология. 2011;5(1):76-9. [Bochkova AG. The role of glucocorticoids in the treatment of spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):76-9. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2011-656
  39. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996 Aug;35(8):767-70. doi: 10.1093/rheumatology/35.8.767.
  40. Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 1999;17(1):88-90.
  41. Wendling D. Local sacroiliac injections in the treatment of spondyloarthritis. What is the evidence? *Joint Bone Spine*. 2020 May; 87(3):209-13. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.003. Epub 2019 Jun 16.
  42. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):243-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203055. Epub 2013 Apr 26.
  43. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1340-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322. Epub 2017 Jan 27.
  44. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1; 392(10162):2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
  45. Van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214): 2108-17. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12.
  46. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1): 71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
  47. Baraliakos X, Witte T, De Clerck L, et al. Effectiveness and safety of 12-month certolizumabpegol treatment for axial spondyloarthritis in real-world clinical practice in Europe. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 25; keaa181. doi: 10.1093/rheumatology/keaa181. Epub ahead of print.
  48. Manica SR, Sepriano A, Pimentel-Santos F, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial

- spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? *Arthritis Res Ther*. 2020 Aug 21;22(1):195. doi: 10.1186/s13075-020-02288-8.
49. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1462-6. doi: 10.1136/ard.2004.033472. Epub 2005 Mar 18.
  50. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1450-3. doi: 10.1093/rheumatology/kem166. Epub 2007 Jul 10.
  51. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070.
  52. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):710-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202698. Epub 2013 Mar 16.
  53. Pedersen SJ, Weber U, Said-Nahal R, et al. Structural progression rate decreases over time on serial radiography and magnetic resonance imaging of sacroiliac joints and spine in a five-year follow-up study of patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitor. *Scand J Rheumatol*. 2019 May;48(3):185-97. doi: 10.1080/03009742.2018.1506822. Epub 2018 Nov 13.
  54. Jeong H, Eun YH, Kim IY, et al. Effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5):1098-1105. doi: 10.1111/1756-185X.13270. Epub 2018 Apr 2.
  55. Park JW, Kwon HM, Park JK, et al. Impact of dose tapering of tumor necrosis factor inhibitor on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2016 Dec 29;11(12):e0168958. doi: 10.1371/journal.pone.0168958. eCollection 2016.
  56. 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.
  57. Li L, Chen B, Zhao H, Wang G. Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):437-43.
  58. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426. Epub 2008 May 21.
  59. Wang C, Li W. Effects of etanercept and infliximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med*. 2020 Jan;19(1):585-90. doi: 10.3892/etm.2019.8266. Epub 2019 Dec 2.
  60. Landewe RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumabpegol dose reduction. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):920-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216839. Epub 2020 May 7.
  61. Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, et al. Induction of Sustained Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following CertolizumabPegol Treatment: 48-Week Outcomes from C-OPTIMISE. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):581-99. doi: 10.1007/s40744-020-00214-7.
  62. Landewe R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis (aBILITY-3): a multicentre, randomised, doubleblind study. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):134-44. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31362-X. Epub 2018 Jun 29.
  63. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-Tnf discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jul;55(7):1188-94. doi: 10.1093/rheumatology/kew033. Epub 2016 Mar 21.
  64. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, et al. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int*. 2015 Sep;35(9):1565-8. doi: 10.1007/s00296-015-3288-z. Epub 2015 May 21.
  65. Wei JC, Tsou HK, Leong PY, et al. Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 30;7:566160. doi: 10.3389/fmed.2020.566160. eCollection 2020.
  66. Lubrano E, Spadaro A, Amato G, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):542-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28.
  67. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, et al. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1217-30. doi: 10.1007/s10067-014-2647-6. Epub 2014 May 7.
  68. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2006 Oct;33(10):2029-34.
  69. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Effect of therapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):27-30. (In Russ.).]
  70. Van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab – The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):153-9. doi: 10.3899/jrheum.180312. Epub 2018 Nov 1.
  71. Zurita Prada PA, Urrego Laurin CL, Guillen Astete CA, et al. Influence of smoking and obesity on treatment response in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep 3. doi: 10.1007/s10067-020-05319-6. Online ahead of print.
  72. Goll GL, Haavardsholm EA, Kvien TK. The confidence of rheumatologists about switching to biosimilars for their patients. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):507-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.009. Epub 2018 Apr 6.
  73. Lindström U, Glintröb B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naïve patients with spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019 Oct 23;5(2):e001079. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001079.
  74. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1408-18. doi: 10.1002/art.40516. Epub 2018 Aug 6.
  75. Ditto MC, Parisi S, Priora M, et al. Efficacy and safety of a single switch from etanercept originator to etanercept biosimilar in a cohort of inflammatory arthritis. *Sci Rep*. 2020 Sep 30;10(1):16178. doi: 10.1038/s41598-020-73183-0.
  76. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity

- in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
77. Li KP, Jin JY, Yang JS, et al. Full dose, half dose, or discontinuation of etanercept biosimilar in early axial spondyloarthritis patients: a real-world study in China. *Arch Med Sci*. 2019 May;15(3):700-5. doi: 10.5114/aoms.2018.76141. Epub 2018 Jun 1.
78. Vesely R, Richardson P. The switch to infliximab biosimilars. *Lancet*. 2017 Jun 10; 389(10086):2266-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31258-8. Epub 2017 May 11.
79. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.
80. Gonzalez-Fernandez M, Villamanan E, Jimenez-Nacher I, et al. Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec; 40(6):1528-38. doi: 10.1007/s11096-018-0703-z.
81. Valido A, Silva-Dinis J, Saavedra MJ, et al. Efficacy, immunogenicity and cost analysis of a systematic switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 of all patients with inflammatory arthritis from a single center. *Acta Reumatol Port*. Oct-Dec 2019;44(4):303-11.
82. Glinthorg B, Ibsen R, Bilbo REQ, et al. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar etanercept lead to increase in healthcare use and costs? A Danish register-based study of patients with inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2019 Aug 12; 5(2):e001016. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001016.
83. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
84. 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.
85. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 22;19(1):285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y.
86. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):447-62. doi: 10.1007/s40744-018-0123-5. Epub 2018 Aug 18.
87. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8; 392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
88. Braun J, Deodhar A, Landewe R, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. *RMD Open*. 2018 Nov 21; 4(2):e000749. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000749. eCollection 2018.
89. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key375.
90. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, et al. Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients With Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis From Three Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020 May;2(5):294-9. doi: 10.1002/acr2.11139.
91. Nadwi H, Janaini M, Zammo M, et al. New-Onset Uveitis Possibly Caused by Secukinumab in a 47-Year-Old Male Patient with Long-Standing Ankylosing Spondylitis. *Int Med Case Rep J*. 2020 Aug 5;13:331-4. doi: 10.2147/IMCRJ.S265812.
92. Baraliakos X, Østergaard M, Gensler LS, et al. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIb Study (SURPASS). *Clin Drug Investig*. 2020 Mar;40(3):269-78. doi: 10.1007/s40261-020-00886-7.
93. Dougados M, Cheng-Chung Wei JCC, Landewe O R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
94. Marzo-Ortega H, Mease PJ, Rahman P, et al. Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):759-74. doi: 10.1007/s40744-020-00225-4. Epub 2020 Aug 19.
95. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2020;38(1):27-34. Epub 2019 Apr 16.
96. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39-49.
- [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4): 39-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
97. Van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2020 May; 79(5):595-604. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216980. Epub 2020 Apr 6.
98. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual il-17a and il-17f neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from pre-clinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that il-17f contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):523-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212127. Epub 2017 Dec 23.
99. Ammari M, Presumey J, Ponsolles C, et al. Delivery of miR-146a to ly6C(high) monocytes inhibits pathogenic bone erosion in inflammatory arthritis. *Theranostics*. 2018 Nov 13;8(21):5972-85. doi: 10.7150/thno.29313. eCollection 2018.
100. Shah M, Maroof A, al-Hosni RN, et al. Bimekizumab blocks T cell-mediated osteogenic differentiation of periosteal stem cells: coupling pathological bone formation to il-17a and il-17f signaling [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10):1936.
101. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar; 68(3):679-89. doi: 10.1002/art.39464.
102. Poddubnyy D, Vicari A, Haibel H, et al. Interleukin-17 serum levels are associated with markers of systemic inflammation in patients with active ankylosing spondylitis

- [abstract]. ACR/ARHP Annual Meeting; 2013. 103. Elewski B, Rich P, Lain E, et al. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat.* 2020 Apr 21:1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1749546. Epub ahead of print.
104. Facheris P, Valenti M, Pavia G, et al. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020 May;33(3):e13403. doi: 10.1111/dth.13403. Epub 2020 Apr 27.
105. Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Mar 4;12:1759720X20906040. doi: 10.1177/1759720X20906040.
106. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind Placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of Ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):258-70. doi: 10.1002/art.40728. Epub 2018 Dec 29.
107. Baeten D, Østergaard M, Wei JCC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328. Epub 2018 Jun 26.
108. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1475-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201915. Epub 2012 Sep 14.
109. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):296-8. doi: 10.1136/ard.2004.023176. Epub 2004 Jun 18.
110. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):95-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203559.
111. Румянцева ДГ, Агафонова ЕМ, Урумова ММ и др. Результаты использования ингибитора интерлейкина 6 при анкилозирующем спондилите (АС). Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):615. [Rumyantseva DG, Agafonova EM, Urumova MM, et al. Results of the use of an interleukin 6 inhibitor in ankylosing spondylitis (AS). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(5):615. (In Russ.)].
112. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1290-7. doi: 10.1002/art.27383.
113. Протопопов МС, Эрдес ШФ, Лапшина СА и др. Сравнение влияния ритуксимаба, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и нестероидных противовоспалительных препаратов на активность анкилозирующего спондилита и выраженность сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии. Казанский Медицинский Журнал. 2013;(6):870-6. [Protoporov MS, Erdes ShF, Lapshina SA, et al. Comparison of the effect of rituximab, tumor necrosis factor alpha inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the activity of ankylosing spondylitis and the severity of sacroiliitis according to magnetic resonance imaging. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2013;(6):870-6. (In Russ.)].
114. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946.
115. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt M, et al. Safety and efficacy of ABT-122, a TNF and IL-17-Targeted Dual Variable Domain (DVD)-Ig™, in Psoriatic Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate: Results from a Phase 2 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-abt-122-a-tnf-and-il-17-targeted-dual-variable-domain-dvd-ig-in-psoriatic-arthritis-patients-with-inadequate-response-to-methotrexate-results-from/>. Accessed February 25, 2021.
116. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555. Epub 2017 Aug 1.
117. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):249-54. doi: 10.1002/art.10396.
118. Wei JCC, Chan NW, Lin HS, et al. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2627-31.
119. Man S, Ji X, Wang Y, et al. Add-On Effects of Conventional Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Ankylosing Spondylitis: Data from a Real-World Registered Study in China. *Med Sci Monit.* 2020 Jan 21;26:e921055. doi: 10.12659/MSM.921055.
120. Paramarta JE, Turina MC, Noordenbos T, et al. A proof-of-concept study with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib in spondyloarthritis. *J Transl Med.* 2016 Oct 27;14(1):308. doi: 10.1186/s12967-016-1050-2.
121. Luo Y, Zheng N, Wu R. Is iguratimod effective in refractory axial spondyloarthritis? *Scand J Rheumatol.* 2018 Nov;47(6):518-20. doi: 10.1080/03009742.2017.1390150. Epub 2018 Feb 7.
122. Huang BJ, Ma JX. Observation of short-term efficacy of iguratimod in the treatment of ankylosing spondylitis. *Chin Commun Doctors.* 2018; 34(13):92-3.
123. Xu BJ, Mo XQ, Xue XQ, Wu Y. Study of the efficacy and safety of iguratimod in the treatment of ankylosing spondylitis. *J New Med;* 2019, 50(12):915-8.
124. Liu S, Cui Y, Zhang X. Molecular mechanisms and clinical studies of iguratimod for the treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2021 Jan;40(1):25-32. doi: 10.1007/s10067-020-05207-z. Epub 2020 Jun 6.
125. Jiang H, Gao H, Wang Q, et al. Molecular mechanisms and clinical application of Iguratimod: A review. *Biomed Pharmacother.* 2020 Feb;122:109704. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109704. Epub 2019 Dec 30.
126. Ranganathan V, Ciccica F, Zeng F, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Sep;69(9):1796-1806. doi: 10.1002/art.40175.
127. Baerlecken NT, Nothdorff S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1211-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208.
128. Jacquin C, Koczon-Jaremkó B, Aguila HL, et al. Macrophage migration inhibitory factor inhibits osteoclastogenesis. *Bone.* 2009 Oct;45(4):640-9. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.028.
129. Ranganathan V, Ciccica F, Zeng F, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Sep;69(9):1796-1806. doi: 10.1002/art.40175.
130. Kok T, Wasil AA, Cool RH, et al. Small-molecule inhibitors of macrophage migration inhibitory factor (MIF) as an emerging class of therapeutics for immune disorders. *Drug Discov Today.* 2018 Nov;23(11):1910-8. doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.017.
131. Al-Mossawi MH, Chen L, Fang H, et al. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat Commun.* 2017 Nov 15;8(1):1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2.
132. Cook AD, Louis C, Robinson MJ, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor  $\alpha$  expression and its targeting in antigen-induced arthritis and inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec 1;18(1):287.

- doi: 10.1186/s13075-016-1185-9.
133. Van Nieuwenhuijze AE, van de Loo FA, Walgreen B, et al. Complementary action of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-17A induces interleukin-23, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, and matrix metalloproteinases and drives bone and cartilage pathology in experimental arthritis: rationale for combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 17;17(1):163. doi: 10.1186/s13075-015-0683-5.
134. Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, et al. GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice. *J Immunol*. 2014 Jul 15; 193(2):849-59. doi: 10.4049/jimmunol.1303255.
135. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, et al. Mavrilimumab: a unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Jul;28(7):573-81. doi: 10.1080/13543784.2019.1631795.
136. Hammitzsch A, Tallant C, Fedorov O, et al. CBP30, a selective CBP/p300 bromodomain inhibitor, suppresses human Th17 responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Aug 25;112(34):10768-73. doi: 10.1073/pnas.1501956112.
137. Leone G, Fini M, Torricelli P, et al. An amidated carboxymethylcellulose hydrogel for cartilage regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2008 Aug;19(8):2873-80. doi: 10.1007/s10856-008-3412-7. Epub 2008 Mar 18.
138. Xi Y, Jiang T, Chaurasiya B, et al. Advances in nanomedicine for the treatment of ankylosing spondylitis. *Int J Nanomedicine*. 2019 Oct 29;14:8521-42. doi: 10.2147/IJN.S216199.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.01.2021/1.03.2021/5.03.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>