

# Голимумаб в лечении внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита

Дёмина А.Б.

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

Внескелетные проявления (ВП) анкилозирующего спондилита (АС) могут возникать и протекать параллельно с воспалительными изменениями со стороны суставов и позвоночника и зачастую выходят на первый план в клинической картине АС, определяя его высокую активность и значимо ухудшая качество жизни пациентов. В ряде случаев ВП характеризуются недостаточным ответом на стандартную противовоспалительную терапию, которая применяется при боли в спине, артрите, энтезите, и возникает необходимость в назначении другого класса лекарственных средств.

В обзоре освещены результаты исследований эффективности голимумаба (ГЛМ) при лечении ВП у больных АС: увеита – GO-EASY Study и язвенного колита (ЯК) – PURSUIT-SC, PURSUIT-M. Анализ данных исследований показал высокую эффективность и безопасность ГЛМ в отношении уменьшения клинических проявлений АС и предотвращения обострений увеита и ЯК. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении АС и его ВП, остается много нерешенных вопросов, в том числе касающихся разработки оптимальных схем лечения, что требует проведения более длительных наблюдательных исследований с большим размером выборок.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; увеит; язвенный колит; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; голимумаб.

**Контакты:** Анастасия Борисовна Дёмина; deminaab@yandex.ru

**Для ссылки:** Дёмина А.Б. Голимумаб в лечении внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2019;13(4):110–115.

## Golimumab in the treatment of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis

Demina A.B.

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

Extra-skeletal manifestations (EMs) of ankylosing spondylitis (AS) can occur and proceed in parallel with inflammatory changes in the joints and spine and often dominate in the clinical picture of AS, determining its high activity and significantly worsening the quality of life in patients. In a number of cases, EMs are characterized by an insufficient response to standard anti-inflammatory therapy for back pain, arthritis, and enthesitis; and there is a need to prescribe another class of drugs.

The review highlights the results of studies evaluating the efficacy of golimumab (GLM) in treating EMs in patients with AS: uveitis (GO-EASY Study) and ulcerative colitis (UC) (PURSUIT-SC, PURSUIT-M studies). Analysis of these studies have shown the high efficacy and safety of GLM in reducing the clinical manifestations of AS and in preventing the exacerbations of uveitis and UC. However, despite the successes achieved in treating AS and its EMs, there are many unresolved issues, including those related to the elaboration of optimal treatment regimens, which required longer observational studies with a large sample size.

**Keywords:** ankylosing spondylitis; extra-skeletal manifestations; uveitis; ulcerative colitis; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; golimumab.

**Contact:** Anastasia Borisovna Demina; deminaab@yandex.ru

**For reference:** Demina A.B. Golimumab in the treatment of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):110–115.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2019-4-110-115

Анкилозирующий спондилит (АС) – воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением аксиального скелета, суставов и энтезисов. Однако наряду с опорно-двигательным аппаратом в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы, что принято называть внескелетными проявлениями (ВП) АС. ВП могут возникать и протекать параллельно с воспалительными изменениями со стороны суставов и позвоночника, но зачастую они выходят на первый план в клинической картине АС, определяя высокую активность заболевания и существенно ухудшая качество жизни пациентов. По данным разных авторов, в среднем в 40% случаев течение АС сопровож-

дается каким-либо ВП [1, 2]. Так, А.А. Годзенко и соавт. [2] почти у половины (48%) из 452 больных АС наблюдали различные ВП. Наиболее частым ВП был увеит, диагностированный у 140 (30%) пациентов, нарушение сердечной проводимости выявлено у 61 (13,5%), нефрит – у 16 (3,5%), воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (язвенный колит – ЯК или болезнь Крона – БК) – также у 16 (3,5%), псориаз – у 17 (3,7%). Особенностью ВП в ряде случаев является недостаточный ответ на стандартную противовоспалительную терапию, которая применяется при боли в спине, артрите, энтезите, в связи с чем возникает необходимость усиления терапии и назначения другого класса лекарственных средств.

Уже практически два десятилетия в ревматологической практике используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), точно блокирующие основные провоспалительные цитокины. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) — один из основных медиаторов, вызывающих воспаление и последующее повреждение тканей при АС. В России зарегистрировано пять препаратов для лечения АС, блокирующих ФНО $\alpha$ : инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Каждый из них эффективен в отношении основных проявлений АС. В настоящее время продолжается изучение влияния этих препаратов на ВП у больных с АС. Такие ВП, как увеит и ВЗК, осложняют течение АС, приводя к значимому ухудшению качества жизни и трудоспособности пациентов, а в ряде случаев и к инвалидизации.

*Увеит* — воспаление сосудистой оболочки глаза, наиболее распространенное ВП при АС. По данным разных авторов, частота увеита при этом заболевании составляет 20–40% [2–5]. Клинические проявления увеита — боль в пораженном глазу, покраснение, светобоязнь, снижение остроты зрения [6]. Увеит чаще всего бывает односторонним, однако могут поражаться одновременно оба глаза. Течение увеита при АС, как правило, носит рецидивирующий характер. По данным А.А. Годзенко и соавт. [2], в четверти случаев (24,3% — 34 из 140 больных) увеит протекал с частыми рецидивами:  $\geq 3$  обострения в год, иногда до 5–6 раз в год и  $> 10$  эпизодов на протяжении болезни. Обострения увеита бывают затяжными и плохо поддаются локальной противовоспалительной терапии, что увеличивает риск тяжелых инвалидизирующих осложнений. Рецидивирующее течение увеита приблизительно у 20% больных приводит к развитию осложнений, а у 4% — к стойкому снижению остроты зрения [7–9]. По данным исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 41 (29,3%) пациента были отмечены осложнения увеита, которые сопровождались нарушением зрительных функций: иридокорнеальные сращения (синехии), деструкция стекловидного тела, катаракта, постувеальная глаукома, макулопатия, лентовидная дегенерация роговицы, частичная атрофия зрительного нерва. Полная слепота на один глаз вследствие катаракты или атрофии зрительного нерва развилась у 7 (5%) пациентов [2]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [9, 10].

При рецидивирующем и хроническом течении увеита традиционные схемы лечения, включающие локальное применение глюкокортикоидов (ГК) в виде инстилляций и инъекций в сочетании с мидриатиками, а также их системное использование, в том числе совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и цитостатиками, малоэффективны для профилактики рецидивов и осложнений и нередко вызывают многочисленные неблагоприятные реакции [5, 11, 12].

Расширение терапевтических возможностей благодаря применению ингибиторов ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) значительно улучшило контроль за течением и активностью АС [13]. Кроме того, в некоторых исследованиях была отмечена тенденция к уменьшению частоты обострений увеита на фоне терапии этими препаратами [14, 15]. Снижение числа эпизодов увеита изначально было показано при лечении моноклональными антителами, такими как ИНФ и АДА: с 51,8–21,4 эпизода на 100 пациентов/лет до 15,6–3,4 на 100 пациентов/лет [15–18]. В 2017 г. D. van der

Heijde и соавт. [19] представили результаты 4-летнего исследования эффективности и безопасности ЦЗП, в котором было продемонстрировано положительное влияние этого препарата на течение увеита.

Обсуждение действия ЭТЦ при увеите продолжается, поскольку в ряде исследований не выявлено уменьшения частоты этого ВП или, напротив, отмечался повышенный риск его возникновения [16, 17, 20, 21]. Актуальным остается вопрос о появлении первого эпизода увеита во время терапии иФНО $\alpha$ , особенно в случаях, когда другие проявления АС уменьшились или были купированы: действительно ли это парадоксальное влияние иФНО $\alpha$  или обычное течение АС с недостаточным ответом на терапию [22–25]?

ГЛМ одобрен для лечения АС в 2009 г., после публикации исследования III фазы GO-RAISE, в котором были показаны эффективность и безопасность этого препарата [26]. ГЛМ представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО $\alpha$  [27]. Уже в первых сообщениях о применении ГЛМ при увеите отмечена его эффективность, но это было лишь несколько исследований с небольшим числом пациентов [28, 29]. В дальнейшем стали появляться публикации, в которых обсуждалось влияние иФНО $\alpha$  на течение увеита неинфекционного генеза, при этом эффективность ГЛМ рассматривалась в общей структуре этой группы препаратов [30]. В настоящее время одной из наиболее крупных работ, в которой изучалось непосредственно влияние ГЛМ на течение увеита у пациентов с достоверным диагнозом АС, является проспективное многоцентровое исследование эффективности ГЛМ в повседневной клинической практике с историческим контролем — GO-EASY Study, краткие итоги которого были представлены в качестве постерного доклада на EULAR в 2016 г. [31], а полные результаты с выводами опубликованы в 2019 г. Целью исследования была оценка частоты возникновения увеита у пациентов с АС за год до начала терапии ГЛМ и в течение 12 мес на фоне его применения. Второй целью стала оценка эффективности и безопасности терапии ГЛМ у пациентов с АС в повседневной клинической практике. Исследование проводилось в Амстердамском центре ревматологии и иммунологии и 9 крупных ревматологических клиниках в Нидерландах. В исследование было включено 93 пациента с достоверным диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.). Критерием исключения было предшествующее применение ГЛМ в терапии основного заболевания, однако допускалось использование ранее другого иФНО $\alpha$ . Средний возраст пациентов составил  $44 \pm 13$  лет, а средняя продолжительность болезни — 7 лет, больше половины больных (55%) были бионаивными.

Все пациенты получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 12 мес. Визиты в центр осуществлялись через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала лечения.

До начала терапии ГЛМ эпизоды увеита в анамнезе имели 27% пациентов. В течение года, предшествовавшего лечению ГЛМ, у 7 пациентов отмечено в общей сложности 10 эпизодов увеита. К началу лечения ГЛМ увеит диагностирован у 5 пациентов (у 4 — односторонний и у 1 — двусторонний), из них 4 ранее получали другие иФНО $\alpha$ . Во время терапии ГЛМ только у 2 пациентов были зафиксированы 2 новых эпизода увеита.

## ОБЗОРЫ

Таблица 1. Характеристика заболевания до ( $n=93$ ) и во время лечения ГЛМ

Параметр	До лечения	Через 12 мес лечения
BASMI	0,6 (0,2–1,0)	0,4 (0,2–0,8)
MASES	2 (0–4)	0 (0–2)*
≥1 припухший сустав	16 (17)	8 (9)
СРБ, мг/л	4 (2–11)	3 (1–4)*
СОЭ, мм/ч	10 (5–24)	5 (2–9)*
BASDAI	5,4 (3,8–6,5)	3,3 (1,5–5,1)*
BASFI	4,5 (2,6–6,0)	3,2 (0,8–5,5)*
ASDAS	3,1 (2,4–4,1)	1,9 (1,1–2,6)*
BAS-G по ЧРШ	6,5 (5,5–7,9)	4,3 (1,5–6,5)*
Боль по ЧРШ	5,8 (3,5–7,1)	2,5 (0,5–5,0)*
Оценка активности болезни пациентом по ЧРШ	7 (5–8)	3 (1–6)*
Оценка активности болезни врачом по ЧРШ	6 (4–7)	2 (1–3)*
ASQoL	9 (4–13)	4 (1–10)*
ASAS20		39 (49)*

**Примечание.** \* – клинически значимые изменения ( $p<0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BAS-G – Bath AS Global Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASAS20 – комбинированный индекс Международной организации по оценке спондилоартрита, используется для определения эффективности терапии лекарственных средств в клинических исследованиях и рутинной клинической практике.

Клинический ответ на терапию ГЛМ выявлен уже через 3 мес лечения: в 41% случаев наблюдалось клинически значимое улучшение ( $p<0,001$ ), а в 19% – значительное улучшение ( $p<0,001$ ). Не выявлено значимого различия между HLA-B27-положительными и отрицательными пациентами. Ответ на лечение по ASAS20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) получен у 36% больных через 3 мес ( $p<0,001$ ) и у 49% в конце срока наблюдения – через 12 мес ( $p<0,001$ ). Кроме того, статистически значимое улучшение констатировано после 12 мес наблюдения при оценке большинства других параметров активности болезни (табл. 1). Однако через 12 мес число пациентов, использующих НПВП или базисные противовоспалительные препараты, уменьшилось незначительно: соответственно с 76 до 72% и с 11 до 10%.

Переносимость терапии ГЛМ была хорошей, несмотря на то, что на фоне лечения у 80% пациентов было выявлено хотя бы одно неблагоприятное явление (НЯ), выраженность которого была незначительной. Среди НЯ зафиксированы инфекции средней степени выраженности и реакции в месте введения препарата. Только в 1 случае отмечено появление симптомов псориаза.

К серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) были отнесены всего 12 событий у 7 пациентов, госпитализация потребовалась 5 больным. СНЯ включали инфекции (4 пациента), обострение ЯК, кровотечение из язвы толстой кишки, гиповолемический шок после кровотечения, рак пред-

стательной железы, целлюлит, бурсит, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность. Летальных исходов не было. Прекратили лечение 17 (18%) из 93 пациентов: из-за отсутствия эффекта лечения – 8, вследствие НЯ – 5 и по причине некомплаентности – 4.

Таким образом, по мнению авторов, исследование GO-EASY Study позволило оценить частоту возникновения увеита у пациентов с АС во время лечения ГЛМ и продемонстрировало значительное снижение числа его эпизодов на фоне проводимой терапии.

В GO-EASY Study частота увеита оказалась несколько ниже, чем в предыдущих исследованиях (хотя и была сопоставимой: 11,1/100 пациентов/лет против 15,6/100 пациентов/лет) [15, 16, 18], возможно, из-за меньшего количества носителей В27-антигена, включенных в исследование. Тем не менее это исследование действительно продемонстрировало значительное снижение риска развития нового эпизода увеита во время лечения ГЛМ. Еще более важным оказалось то, что такое снижение было отмечено в группе пациентов, почти половина (45%) из которых имела меньшую вероятность ответа на лечение, так как уже получала другие ИФНОα [32, 33]. Более того, у пациентов, которые пере-

несли увеит в течение года перед началом терапии ГЛМ или были включены в исследование с клинической картиной увеита, во время лечения ГЛМ не отмечено ни одного его нового эпизода. Эти данные позволяют предположить, что ГЛМ может снижать риск возникновения увеита при АС.

Еще одним из наиболее тяжелых ВП являются ВЗК – ЯК и болезнь Крона (БК). ВЗК характеризуются рецидивирующим воспалением толстой кишки, степень и тяжесть которого могут варьироваться от легкого проктита до тотального поражения кишечника. Заболевание сопровождается спастической болью в животе, поносом с появлением примеси крови и слизи, похуданием, общим недомоганием. Хирургическое лечение (колэктомия) до сих пор остается неблагоприятным исходом для пациентов с тяжелым рецидивирующим течением ВЗК. По данным литературы, частота поражения кишечника у пациентов с АС составляет от 4 до 6,8% [2, 34]. Как и при увеите, так и при ВЗК на фоне АС на сегодняшний день нет достаточного количества работ, подтверждающих эффективность ГЛМ. В нескольких исследованиях эффективность ГЛМ рассматривалась в рамках всей группы ИФНОα [35, 36]. Однако в доклинических исследованиях было показано, что ГЛМ обладает более высокой связывающей способностью в отношении растворимого и трансмембранного ФНОα по сравнению с другими представителями данной группы препаратов, что затем было подтверждено в сравнительных клинических исследованиях, продемонстрировавших сходную эффективность

## О Б З О Р Ы

Таблица 2. Анализ вторичных конечных точек на 6-й неделе исследования PURSUIT-SC

Показатель	Плацебо (n=251)	ГЛМ 200/100 мг (n=253)	ГЛМ 400/200 мг (n=253)
Клиническая ремиссия, n (%) p	16 (6,4)	45 (17,8) <0,0001	46 (17,9) <0,0001
Заживление слизистой, n (%) p	72 (28,7)	107 (42,3) 0,0014	116 (45,1) <0,0001
IBDQ (по сравнению с базовым визитом), n Среднее ± СО Ме [25-й; 75-й перцентили] p	250 14,8±31,25 11,0 [-3,0; 29,0]	252 27,0±33,72 22,5 [0,5; 48,5] <0,0001	255 26,9±34,28 21,0 [0,0; 50,0] <0,0001
Mayo score (по сравнению с базовым визитом) Среднее ± СО Ме [25-й; 75-й перцентили] p	-1,6±2,53 -1,0 [-3,0; 0,0]	-3,1±2,90 -3,0 [-6,0; 0,0] <0,0001	-3,1±2,95 -3,0 [-5,0; -1,0] <0,0001
Норма или отсутствие активности заболевания (эндоскопический счет = 0), n (%) p	10 (4,0)	21 (8,3) 0,0437	31 (12,1) 0,0008

**Примечание.** Статистическая значимость рассчитана при сравнении ГЛМ с плацебо. СО – стандартное отклонение; Ме – медиана.

ГЛМ с ИНФ и его более выраженный клинический эффект при сопоставлении с АДА. На сегодняшний день ориентиром для оценки эффективности ГЛМ в лечении ВЗК у пациентов с АС может служить многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PURSUIT, состоявшее из двух фаз – PURSUIT-SC и PURSUIT-M [37–39].

Исследование PURSUIT-SC включало этапы определения дозы (фаза 2) и подтверждения дозы (фаза 3). На этих этапах в исследование было включено 1356 пациентов с гистологически подтвержденным ЯК. Все включенные в исследование пациенты ранее не получали иФНОα. Около трети пациентов продолжили лечение ГК в сочетании с 6-меркаптопурином или азатиоприном. В рамках фазы 2 в группу плацебо было рандомизировано 169 пациентов, которые также получили ГЛМ на неделях 0 и 2 в режимах: 100/50, 200/100, 400/200 мг. В дальнейшем, после анализа фармакокинетики, эффективности и безопасности, для исследования фазы 3 были отобраны режимы дозирования 400/200 и 200/100 мг (774 пациента). В рамках фазы 3 к 6-й неделе исследования был получен статистически значимый уровень клинического ответа (достигнута первичная конечная точка) у пациентов, леченных ГЛМ (оба режима дозирования: 400/200 и 200/100 – 54,9% и 51,0% соответственно) по сравнению с плацебо (30,3%). Такие же результаты получены и для вторичных конечных точек: клинической ремиссии, заживления слизистой оболочки, динамики показателей качества жизни по данным специфического опросника для больных ВЗК IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), оценки тяжести ЯК (Mayo score; табл. 2). Как видно из табл. 2, значимых различий в эффективности между индуцирующими дозами ГЛМ 400/200 и 200/100 мг не было.

На следующем этапе исследования (PURSUIT-M) все пациенты предыдущей фазы, ответившие на индукционную терапию ГЛМ (n=464), были рандомизированы для получения плацебо, 50 или 100 мг ГЛМ каждые 4 нед в течение 52 нед. Клинический ответ был достигнут у 47% пациентов группы ГЛМ 50 мг и у 49,7% пациентов группы ГЛМ 100 мг по сравнению с 31,2% участников группы плацебо. К 54-й неделе исследования у 27,8% пациентов группы ГЛМ 100 мг

констатирована клиническая ремиссия и у 42,4% больных отмечалось заживление (восстановление) слизистой оболочки кишечника, в отличие от группы плацебо (15,6 и 26,6% пациентов соответственно) или группы ГЛМ 50 мг (23,2 и 41,7% пациентов соответственно).

Также в рамках исследования был проведен дополнительный анализ пациентов, у которых не получен клинический ответ на индуцирующую дозу препарата к 6-й неделе, но которые ответили на лечение на 14-й неделе. Результаты данного анализа показали, что две группы пациентов (ответ на 6-й неделе и ответ на 14-й неделе) оказались сравнимы по достижению клинической ремиссии к 30-й неделе (39,7 и 35,7% соответственно) и к 54-й неделе (33,8 и 30,4% соответственно). Представленные данные позволили сделать вывод, что в некоторых случаях для оценки эффекта важно дождаться 14-й недели лечения ГЛМ. При отсутствии эффекта к 14-й неделе терапия ГЛМ должна быть прекращена.

В течение 2 лет лечение ГЛМ продолжали 195 пациентов. Эффективность терапии определяли по следующим критериям: глобальная оценка состояния пациента врачом каждые 3 мес и заполнение пациентом опросника IBDQ каждые 6 мес. При анализе данных было показано, что к 104-й неделе исследования в 86% случаев заболевание было неактивно или отмечалась его низкая активность. Из 174 пациентов, у которых ГК были отменены к 54-й неделе исследования, 88,5% возобновления данного вида терапии не потребовалось.

Результаты исследования PURSUIT-M позволили авторам сделать вывод о важности измерения фармакокинетических параметров препарата, поскольку было показано, что поддержание клинического ответа и достижение клинической ремиссии отмечалось преимущественно у пациентов, имевших более высокую концентрацию ГЛМ в сыворотке крови на 54-й неделе. На основании статистического анализа было определено, что концентрация ГЛМ в сыворотке крови 2,5 мкг/мл на 6-й неделе и 1,4 мкг/мл на 54-й неделе оптимальна для поддержания стойкого клинического ответа. Авторы полагают, что в будущем станет возможным внедрение в реальную клиническую практику методик

фармакокинетического обследования пациентов с целью прогнозирования клинического ответа на терапию.

При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших комбинированную терапию ГЛМ и иммуносупрессантами, оказалось, что концентрация антител к ГЛМ была ниже в группе комбинированного лечения (1,1% против 3,8%). Однако для уточнения полученных данных необходимы дополнительные сравнительные исследования.

В проведенных исследованиях была изучена безопасность терапии ГЛМ. Местные нежелательные реакции были редкими: из 464 пациентов СНЯ развились у 7,7; 8,4 и 14,3% в группах плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг соответственно. Среди СНЯ было 4 случая туберкулеза, в том числе 1 со смертельным исходом. У 2 пациентов отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций: активной цитомегаловирусной инфекции, выявленной по результатам анализа крови, и бактериальной инфекции

(*Staphylococcus aureus* и *Nocardia*, рост получен при посеве из абсцесса головного мозга). В 3 случаях выявлены злокачественные образования (аденокарцинома легкого, щитовидной железы и прямой кишки). Необходимо отметить, что СНЯ наблюдались только у пациентов, получавших 100 мг препарата.

Таким образом, анализ представленных исследований свидетельствует об эффективности и безопасности ГЛМ для лечения не только основных проявлений АС, но и ВП, протекающих параллельно с воспалительными изменениями суставов и позвоночника или выходящих на первый план в клинической картине заболевания. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении АС и его ВП, остается много нерешенных вопросов, в том числе касающихся разработки оптимальных схем лечения, что требует проведения более длительных наблюдательных исследований с большим размером выборок.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543
- Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169-76. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):169-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-169-176
- Edmunds L, Elswood J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1991 Jan;18(1):50-2.
- Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):771-84
- Демина АБ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105. [Demina AB, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):98-105. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-98-105
- O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, et al. The effect of anterior uveitis and previously undiagnosed spondyloarthritis: results from the DUET cohort. *J Rheumatol.* 2017 Sep;44(9):1347-1354. doi: 10.3899/jrheum.170115. Epub 2017 Jul 1.
- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955-9. Epub 2007 Oct 25.
- Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010 Oct;150(4):534-542.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.04.031.
- Gritz DC, Schwaber EJ, Wong IG. Complications of uveitis: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):584-594. doi: 10.1080/09273948.2016.1247174. Epub 2017 Jan 23.
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. Epub 2011 Nov 4.
- Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Дисс. докт. мед. наук. Уральская государственная Академия Дополнительного Образования; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis and treatment. Diss. doct. med. sci. *Ural'skaya gosudarstvennaya Akademiya Dopolnitel'nogo Obrazovaniya;* 2006.]
- Годзенко АА. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013;(2):26-35. [Godzenko AA. Characteristics of clinical manifestations and treatment of uveitis in ankylosing spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2013;(2):26-35. (In Russ.)].
- Alxhalwa LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 18;(4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
- Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
- van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014 Sep;41(9):1843-8. doi: 10.3899/jrheum.131289. Epub 2014 Aug 1.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2447-51.
- Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
- Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585. Epub 2008 Jul 28.
- van der Heijde D, Dougados M, Landewe R, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-1509. doi: 10.1093/rheumatology/kex174.
- Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3248-52.
- Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results

## О Б З О Р Ы

- from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1515-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210931. Epub 2017 Mar 2.
22. Wendling D, Joshi A, Reilly P, et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2515-21. doi: 10.1185/03007995.2014.969368. Epub 2014 Oct 8.
23. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:19. doi: 10.1186/s12891-015-0489-2.
24. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec;4(6):413-22. doi: 10.1177/1759720X12458372.
25. Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):747-63. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.001. Epub 2014 Oct 31.
26. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
27. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
28. Yazgan S, Celik U, Isik M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017 Feb;37(1):139-145. doi: 10.1007/s10792-016-0239-y. Epub 2016 May 6.
29. Calvo-Rio V, Blanco R, Santos-Gomez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9.
30. Tosi GM, Sota J, Vitale A, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):680-683. Epub 2019 Apr 3.
31. Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, et al. Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis during treatment with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 (Suppl 2):820.
32. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1149-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201933. Epub 2012 Aug 31.
33. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):343-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.005. Epub 2017 Apr 25.
34. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582. Epub 2013 Sep 2.
35. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci*. 2016 Oct 1;12(5):1097-1109. Epub 2016 Mar 22.
36. Thorlund K, Druyts E, Toor K, et al. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;9(5):693-700. doi: 10.1586/17474124.2015.1024657. Epub 2015 Mar 12.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2.
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14.
39. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jul;17(7):879-886. Epub 2017 May 16.

Поступила 24.06.2019

Публикация статьи поддержана ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.