

Vol. 2. Issue 3 September 2023

# MedUnion



ISSN-2181-3183

УДК 616.721-002.77-085.814.1: 578.834.1

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

*Рахимова М.Б., Ахмедов Х.С.*

*Ташкентская медицинская академия*

*Ташкент, Узбекистан*

### Резюме

В статье коротко приведены современные методы лечения анкилозирующего спондилита (АС), основанные на клинических рекомендациях и проведенных клинических испытаниях. В сжатой форме представлены основные задачи и принципы нефармакологического и медикаментозного воздействия при АС. Подчеркивается обязательность лечебной физкультуры, поскольку ее роль в сохранении функционального статуса у данной категории больных хорошо доказана. В то же время указывается, что базисные противовоспалительные препараты при этом заболевании выполняют сугубо вспомогательную роль, не влияя на прогрессирование болезни. Подчеркивается выраженная клиническая эффективность всех ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов ИЛ-17, освещены некоторые различия их терапевтического эффекта

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; терапия; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; ингибиторы янус-киназ.

### Xulosa

Maqolada ankilozlovchi spondiloartritning klinik ko'rsatmalarga va klinik sinovlarga asoslangan zamonaviy davolash usullari asoslangan. Qisqacha shaklda ASda nofarmakologik va dori vositalarining ta'sirining asosiy vazifalari va tamoyillari keltirilgan. Fizioterapiya mashqlarining majburiyligi ta'kidlangan, chunki bemorlarning ushbu toifasidagi funktsional holatni saqlashda uning ahamiyati isbotlangan. Shu bilan birga, ushbu kasallikdagi asosiy yallig'lanishga qarshi dorilar kasallikning rivojlanishiga ta'sir qilmasdan, faqat yordamchi sifatidagi ahamiyati ko'rsatilgan. Barcha o'sma nekrozi omil- $\alpha$  ingibitorlari va IL-17 ingibitorlarning aniq klinik samaradorligi ta'kidlangan, ularning terapevtik ta'siridagi ba'zi farqlar keltirilgan.

**Kalit so'zlar:** ankilozlovchi spondiloartrit; terapiya; o'sma nekrozi omil- $\alpha$  ingibitori; Yanus-kinaz ingibitorlari.

### Abstract

The article briefly presents modern methods of treatment of ankylosing spondylitis (AS), based on clinical guidelines and clinical trials. In a concise form, the main tasks and principles of non-pharmacological and drug exposure in AS are presented. The obligatory nature of physiotherapy exercises is emphasized, since its role in maintaining the functional status in this category of patients is well proven. At the same time, it is indicated that basic anti-inflammatory drugs in this disease play a purely auxiliary role, without

affecting the progression of the disease. The pronounced clinical efficacy of all tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and IL-17 inhibitors is emphasized, some differences in their therapeutic effect are highlighted.

**Key words:** ankylosing spondylitis; therapy; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; Janus kinase inhibitors

Анкилозирующий спондилит-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.

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 физических 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.

Контролируемые групповые упражнения приводят к более выраженному улучшению качества жизни, подвижности позвоночника и глобальной оценки пациентом своего состояния, чем неконтролируемые индивидуальные программы упражнений или их самостоятельное выполнение дома [3]. В свою очередь, включение аэробных тренировок, кардиореспираторных упражнений и образовательных программ в традиционные программы ЛФК способно улучшить клинические результаты, как и гидрокинезотерапия (физические упражнения в воде), 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 пациентов с аксСпА [4]. Высокоинтенсивные упражнения уменьшают симптомы заболевания (боль, усталость, скованность) и воспалительную активность, улучшают функциональные возможности и качество жизни у больных аксСпА.

В то же время авторы анализа когорты DESIR [5] 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 (нраксСпА), так и АС, 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) [6] и иглоукалывания (simple needlingtherapy). 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, 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 [7].

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. 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 [8].

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 (Smartphone SpondyloArthritis Management System), в начале наблюдения неактивное заболевание или минимальную его активность имели 57%, а через 13 мес. – 79% больных [9]. При этом непрямые медицинские расходы снизились на 16%. Системы дистанционного мониторинга больных оказывают реальную помощь как альтернативный метод связи пациента с лечащим врачом.

Таким образом, современные данные свидетельствуют о благотворном влиянии некоторых методов медицинской реабилитации на пациентов с АС. Однако их использование при нраксСПА 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 [10].

#### *Нестероидные*

*противовоспалительные препараты (НПВП).* Традиционно НПВП являются первой линией терапии АС, что отражено в клинических рекомендациях всех ревматологических ассоциаций [11]. НПВП позволяют хорошо контролировать боль и скованность при аксСпА, улучшают функциональные возможности пациентов, а также уменьшают выраженность активного сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12]. При этом различий в эффективности между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы 2 не наблюдается.

Наиболее спорным остается вопрос о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС. Впервые A. Wanders и соавт. [13] доказали, что постоянный прием целекоксиба 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) [14]. Однако при 2-летнем исследовании диклофенака снижение скорости прогрессирования АС подтвердить не удалось. 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. Результаты нашего исследования позволили предположить, что при раннем аксСпА непрерывное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование сакроилиита.

*Глюкокортикоиды (ГК).* Вопрос о применении ГК у больных аксСпА обсуждается только при неэффективности или недостаточной эффективности НПВП [15]. 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. Впоследствии в открытых 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 остейта по данным МРТ [16].

Не только в европейских, но и в последних рекомендациях американских ревматологов строго не показано системное применение ГК. 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. 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 [17]. 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 упадацитиниб (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 [18]. 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 [19], 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.

Другие ингибиторы Янус-киназ (аброцитиниб, итацитиниб, пефициниб, 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.

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]. Многочисленные данные подтверждают

их эффективность и безопасность при данном заболевании.

*ИФНОα при аксСпА.* Многочисленные исследования, проведенные в начале XXI в., доказали высокую эффективность иФНОα: инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГЛМ) и цертолизумаба пэгола (ЦЗП) при аксСПА, причем как при нраксСпА, так и при АС. В работе X. Baraliakos и соавт. подтверждены клиническая эффективность и безопасность 12-месячной терапии иФНОα в реальной клинической практике, что согласуется с данными, полученными ранее в РКИ. Исходно краткосрочные данные РКИ с использованием иФНОα сравнивались с данными, полученными при исследовании исторических когорт больных АС, которые не получали иФНОα. Эти работы были недостаточно длительными, чтобы установить протективное влияние такой терапии на рентгенологическое прогрессирование АС [21]. Однако в более поздних работах при использовании современных методов оценки аксСпА было продемонстрировано значительное снижение скорости рентгенологического прогрессирования при ранней и непрерывной терапии иФНОα, особенно если ее продолжительность превышала 4 года. При последующем анализе было показано, что у пациентов с АС, леченных иФНОα в течение 4–8 лет, рентгенологическое прогрессирование значительно замедляется. В дальнейшем утверждение, что длительный прием иФНОα тормозит патологическую пролиферацию костной ткани при аксСПА, было обосновано и в других работах. Помимо этого, при исследовании влияния ИНФ на

состояние костной ткани обнаружено, что он может значительно улучшить ее метаболизм, тем самым были подтверждены данные об увеличении минеральной плотности костной ткани на фоне применения ИНФ [22].

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 оригинальными препаратами. Так, по данным скандинавских авторов, у биоаналитических пациентов с аксСпА 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. В группе пациентов с воспалительными артритами 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 [23]. В то же время другой биосимиляр ЭТЦ (GP2015) показал полное сходство с оригиналом по клинической эффективности и иммуногенности у больных псориазом. 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. При сравнении оригинального ИНФ с его биоаналогом также установлено большое совпадение по параметрам эффективности и безопасности.

*ИИЛ17 при аксСПА.* Роль ИЛ17 в патогенезе СПА активно изучается. Так, только к концу 2019 г. опубликовано более 3000 работ, посвященных этой теме. 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 [20]. 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. К 4-му году наблюдения практически у 80% больных не зафиксировано прогрессирования заболевания.

Интересные данные были получены при анализе эффективности иИЛ17 ИКС у больных АС [22]. Было показано, что больные, не получавшие иФНО $\alpha$ , 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.

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

## Литература / References

1. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jun;59(6):428–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.6.428> (описан первый опыт применения ИНФ).
2. Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab – a one year follow up. *Arthritis Rheum.* 2001

Dec;44(12):2936–7. PMID: 11762956. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12%3C2936::AID-ART483%3E3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12%3C2936::AID-ART483%3E3.0.CO;2-M).

3. Kruithof E, van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up. *Ann Rheum Dis.* 2002 Mar;61(3):207–12. PMID: 11830424. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.3.207>.

4. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of



etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2112–7. PMID: 11592375. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9%3C2112::AID-RT363%3E3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9%3C2112::AID-RT363%3E3.0.CO;2-H).

5. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of antitumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):817–24. Review. PMID: 12922952 (первые международные рекомендации по использованию ИФНО при АС).

6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027 (основные международные рекомендации по лечению АС).

7. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):6–16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8 (программа T2T для спондилоартритов).

8. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD002822. DOI: 10.1002/14651858.CD002822.pub3.

9. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАРМедиа; 2010. 752 с.

[Nasonov EL, editor. *Ревматология: Клинические рекомендации*. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]

10. 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. PMID: 15934081. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21054>

(исследование, доказавшее патогенетическую роль НПВП при АС).

11. Akkoc N, van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Jun; 20(3):539–57. PMID:16777581. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003>.

12. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929–38. DOI: 10.1002/art.23275.

13. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul;49(7):1317–25. DOI: 10.1093/rheumatology/keq078. Epub 2010 Apr 1.

14. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on radiographic 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 (показано торможение

прогрессирования АС при приеме НПВП на популяционной когорте больных).

15. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):601–11. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.08.005.

16. Тюхова ЕЮ, Бочкова АГ, Левшакова АВ и др. Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магниторезонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):49–54 (показано влияние НПВП на костномозговое воспаление при АС). [Tyukhova EY, Bochkova AG, Levshakova AV, et al. Evaluation of the effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on spinal inflammatory changes from magnetic resonance imaging data in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):49–54.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-709>.

17. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013, 136 с. (представлены в том числе и рекомендации по мониторингу при длительном приеме НПВП). [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG i dr. Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike. Moscow: IMA-PRESS; 2013, 136 p.]

18. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active

ankylosing spondylitis: results of a doubleblind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):243–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203055. Epub 2013 Apr 26 (показана эффективность высоких доз преднизолона при АС).

19. Бочкова АГ. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. *Современная ревматология.* 2011;(1):76–9. [Bochkova AG. Rol' glyukokortikoidovv lechenii spondiloartritov. *Modern Rheumatology Journal.* 2011;(1):76–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-656>.

20. Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, et al. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):719–22. PMID: 10743815.

21. Чепелева СН, Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Контролируемая оценка эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите. *Научно-практическая ревматология.* 2001;(4):32–7 (показан определенный положительный эффект сульфасалазина при АС). [Chepeleva SN, Sigidin YaA, Lukina GV. Kontroliruemaya otsenka effektivnosti sulfasalazina pri ankiloziruyushchem spondiloartrite. *Rheumatology Science and Practice.* 2001;(4):32–7.]

22. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004800. PMID: 15846731.

23. Madina B Rakhimova, Khalmurad S Akhmedov, Sardor S Rakhimov, Sanjar I Zaripov - [Extrascetal Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis.](#) *Journal of Coastal Life Medicine,* 2023