

Лечение анкилозирующего спондилита (АС)

Эрдес Ш.Ф.

В настоящих Рекомендациях под термином АС понимается нозологическая единица, которая соответствует модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984г.), вне зависимости от наличия или отсутствия внеаксиальных или внескелетных проявлений и возраста пациентов. Соответственно, это регистрационные категории по МКБ-10 – М45 (Анкилозирующий спондилит) и М08.1 (Юношеский/анкилозирующий/ спондилит).

Основные принципы ведения больных АС [1, 2]:

1. АС – потенциально тяжелое заболевание с разнообразными клиническими проявлениями обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координировать ревматолог;
2. Терапия должна быть оптимальной и основываться на взаимопонимании врача и больного;
3. Оптимальная терапия АС базируется на комбинации нефармакологических и фармакологических методов.

Основными целями лечения больных АС являются максимальное улучшение качества жизни пациентов посредством:

- Купирования и уменьшения боли;
- Уменьшения скованности и утомляемости;
- Улучшения/стабилизации функциональных возможностей;
- Предотвращения (замедления) структурных повреждений.

Лечение пациентов АС должно быть индивидуализировано согласно:

- Имеющимся на момент осмотра клиническим проявлениям болезни (поражение осевого скелета, периферических суставов, энтезисов и других органов и тканей);
- Выраженности этих симптомов и наличия факторов неблагоприятного прогноза;
- Общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, проводимая терапия, психо-социальные факторы).

Особенности фармакотерапии детей и подростков

При ЮАС применяются те же фармакологические группы препаратов, но с учетом свойственных для педиатрического контингента пациентов особенностей фармакотерапии:

1) необходимо учитывать зарегистрированные показания (и возрастной рубеж зарегистрированных показаний) с учетом соответствующих расчетных доз;

2) следует принимать во внимание, что из-за преобладания периферического артрита над аксиальной симптоматикой у детей с ЮАС эффективность БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) и системных глюкокортикоидов может быть выше, чем у взрослых больных АС. Таким образом, буквальная экстраполяция рекомендаций по терапии АС у взрослых на педиатрическую популяцию больных ЮАС не вполне корректна.

Нефармакологические методы лечения анкилозирующего спондилита

- Среди нефармакологических методов лечения АС основное место занимают образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (лечебная физкультура - ЛФК) /А/ ;
- ЛФК больной должен заниматься постоянно, однако если она проводится в группах, под присмотром инструктора, ее эффективность несколько выше, чем в домашних условиях /В/;
- Роль других нефармакологических методов лечения АС (физиотерапия, массаж, акупунктура и др.) не доказана, поэтому они не рекомендуются для использования.

Комментарий [1,3]

ЛФК должна быть обязательным компонентом всех терапевтических программ у больных АС, т.к. ее роль в сохранении функционального статуса хорошо доказана /А/. Пациенты, регулярно занимающиеся физкультурой, длительно сохраняют относительно хорошее функциональное состояние и способность работать, несмотря на продвинутые стадии заболевания /В/. Независимо от самочувствия каждое утро следует начинать с лечебной гимнастики. Лечебная физкультура нужна и в тех случаях, когда подвижность позвоночника уже резко ограничена и нет надежды на ее восстановление. Она значительно улучшает вентиляцию легких, которая снижается из-за поражения реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленений. Недостаточная вентиляция легких благоприятствует развитию их патологии.

Теоретически, задачами ЛФК при АС являются:

1. Уменьшение прогрессирования анкилозов (если пациент будет обездвижен, анкилоз наступает быстрее);

2. Профилактика и лечение уже наступивших деформаций;
3. Увеличение мышечной силы ослабленных групп мышц и уменьшение мышечного спазма и болевого синдрома;
4. Развитие правильной двигательной компенсации, правильного двигательного стереотипа;
5. Увеличение дыхательной возможности легких;
6. Улучшение общего самочувствия больного.

В нашей стране, при лечении АС широко используются различные виды физиопроцедур – электрофорез солями лития или кальция, нафталанотерапия, грязелечение, криотерапия, магнито- и лазеротерапия, ультразвук с гидрокортизоном, радоновые ванны и др. Однако эффективность всех этих методов имеет очень низкую доказательную базу /D/, поэтому рекомендовать их официально не представляется возможным. Использование физиотерапии в реальной клинической практике оправдывает только получаемый психологический эффект (эффект плацебо) при практическом отсутствии побочных явлений.

Несмотря на большое количество методов аппаратной физиотерапии, в литературе не встречаются доказательные научные работы по их эффективности (С). Возможно, это связано с массивной медикаментозной терапией, которую применяют параллельно с физиотерапевтическим курсом лечения и, как следствие, невозможностью выделения чистого фактора. В этой связи стоит заметить, что ко многим методам аппаратной физиотерапии нельзя подобрать имитационную модель для сравнения, что вызывает потерю интереса для многих исследователей.

Медикаментозная терапия

Основными целями лекарственной терапии являются: уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений.

К лекарственным средствам, которые активно используются и рекомендуются при АС относятся:

- Нестероидные противовоспалительные препараты;
- Анальгетики;
- Глюкокортикоиды;
- Базисные противовоспалительные препараты;
- Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа.

Нестероидные противовоспалительные препараты

- НПВП являются препаратами первой линии у больных АС;
- У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной;
- Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни;
- При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек.

Комментарии [1,2, 4-8]

- НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания /А/.
- Основной целью назначения НПВП является устранение боли, что достигается обычно в течение 2-х недель, реже требуется более длительный период лечения, чтобы определить оптимальную дозу НПВП. Эффективность является дозозависимой /В/.
- Непрерывный прием НПВП значительно замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет /В/.
- Если ведущим симптомом болезни является утренняя скованность и/или ночная боль в позвоночнике необходимо назначение ретардных (или пролонгированных) форм НПВП в более позднее вечернее время /С/.
- Для устранения стойкого болевого синдрома можно назначить последовательно 2 разных НПВП, чтобы выбрать наиболее оптимальный препарат /D/ .
- НПВП при АС рассматриваются не только как обезболивающие лекарства, но в первую очередь как высокоэффективные противовоспалительные и возможно антиостеопролиферативные средства /С/.
- АС является вероятно единственным ревматическим заболеванием при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме дорогостоящего лечения ингибиторами ФНО-а. При этом заболевании к НПВП необходимо относиться как к «базисным препаратам» /В/.
- Даже при хорошем клиническом эффекте терапии ингибиторами ФНО-а, не следует полностью отменять НПВП, следует сохранить небольшую поддерживающую дозу; эти препараты должны приниматься непрерывно независимо от наличия симптоматики (даже при ее отсутствии) /D/.
- Длительный прием НПВП иногда сопровождается нежелательными явлениями. Поэтому, очень важно подробно собирать фармакологический анамнез и тщательно мониторировать состояние здоровья больных и подбирать наиболее оптимальный препарат в отношении переносимость/эффективность.

Анальгетики

□ Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и/или плохо переносится.

Комментарий [1]

- Следует отметить, что данная позиция не имеет достаточной доказательной базы и основывается на мнении авторов данных Рекомендаций и экспертов ASAS:
 - при АС анальгетики менее эффективны для купирования боли, чем НПВП /D/;
 - опиоидные анальгетики могут быть использованы в качестве альтернативы НПВП или в качестве дополнительного обезболивания при выраженном болевом синдроме, однако даже они слабее влияют на боль у больных АС, чем НПВП /D/;
 - анальгетики могут быть эффективными в поздней стадии АС, т.к. боль у этих больных может быть вызвана не только воспалением /D/ .

Глюкокортикоиды

- Системное применение ГК как при аксиальной форме АС, так и при наличии артрита(ов) периферических суставов не рекомендуется;
- Локальное введение ГК можно использовать при периферическом артрите, сакроилиите и энтезитах;
- Местное лечение ГК высоко эффективно при остром переднем увеите;
- У больных с высокой активностью, недостаточным эффектом НПВП можно использовать внутривенное введение высоких доз ГК (1000-1500 МГ) в течение 1-3 дней («пульс-терапия»).

Комментарий [1,2,9]

- Следует отметить, что данная позиция не имеет достаточной доказательной базы и основывается на мнении экспертов ASAS и авторов данных Рекомендаций /D/:
 - системное применение ГК при поражении позвоночника и артрите периферических суставов не рекомендуется из-за неэффективности и высокого риска развития побочных действий;
 - локальное введение ГК может быть использовано для достижения быстрого местного противовоспалительного эффекта при отсутствии противопоказаний к проведению данного вида терапии;

о из-за сложности доступа, введение ГК в область КПС должно проводиться под контролем визуализационных методов исследования (УЗИ, КТ);

о при развитии острого переднего увеита показано безотлагательное местное лечение ГК и средствами расширяющими зрачок у окулиста;

о имеющиеся отечественные данные показывают, что внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона в течение 3-х дней в суммарной дозе 1000-1500 мг может вызвать существенное улучшение в отношении всех клинических проявлений заболевания (продолжительность утренней скованности, боль и т.д.) с продолжительностью эффекта от двух недель до одного года. Переносимость этого метода лечения удовлетворительная, серьезные побочные действия редки.

Базисные противовоспалительные препараты

□ Для лечения аксиального варианта АС не рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов, таких как сульфасалазин, метотрексат или лефлюномид.

□ У пациентов с периферическим артритом может назначаться сульфасалазин (в дозе до 3 гр. в сутки).

Комментарии [1,10-13]

• При аксиальном варианте АС в контролируемых исследованиях не показана эффективность традиционных для РА «базисных противовоспалительных препаратов» /С/.

• Терапия сульфасалазином показала достоверные различия по сравнению с плацебо только в уровне СОЭ и утренней скованности, а также преимущественное влияние его на периферический суставной синдром. Поэтому, сульфасалазин может быть эффективным только при ранней стадии АС с периферическим артритом и высоким СОЭ /В/.

Суммарные результаты клинических испытаний сульфасалазина у больных АС противоречивы и, по-видимому, вопрос о степени его эффективности у больных АС будет уточняться. Волнообразность течения АС, спонтанные ремиссии, особенно в первые годы болезни, одновременное применение НПВП, по-видимому, значительно влияют на результаты и выводы многочисленных исследований. Часто назначение сульфасалазина совпадает по времени с началом систематического приема НПВП и пациенты не в состоянии оценить степень вклада каждого из этих препаратов в улучшение состояния.

• Данные по эффективности метотрексата при АС ограничены и не существует рекомендаций, основанных на доказательной базе /С/.

По данным Кохрановского обзора 2006 г., основанным на анализе РКИ за период с 1966 по 2005г, можно утверждать, что эффективность метотрексата при АС остается до конца не изученной. Небольшое число участников, а также использование низких доз метотрексата в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод об его эффективности у больных АС. В одном недавнем открытом исследовании эффективности

подкожно вводимого метотрексата у больных АС не выявлен эффект метотрексата при аксиальном варианте АС. Таким образом, в настоящее время эффективность метотрексата у больных АС не доказана.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

- Терапия ингибиторами ФНО- α должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП.
- При аксиальном варианте АС не обязательно назначение базисной терапии перед назначением терапии ингибиторами ФНО- α и одновременно с ней.
- Нет доказательств в превосходстве по эффективности одного препарата, блокирующего ФНО- α , над другими на основные проявления болезни (спондилит, артрит, энтезит).
- При назначении терапии ингибиторами ФНО- α следует учитывать наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата.
- При потере эффективности одного из ингибиторов ФНО- α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого ингибитора ФНО- α .
- При АС нет доказательств эффективности других генно-инженерных препаратов, кроме ингибиторов ФНО- α .

Комментарии [1,2,11,14-30]

При отсутствии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО- α , их следует назначать больным с установленным диагнозом АС (согласно российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС) в следующих случаях:

1. Имеющим высокую активность болезни (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1)

и

при наличии неэффективности (непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения не менее 2-х недель каждый;

2. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС рецидивирующего (или резистентного к стандартной терапии) увеита, без учета активности болезни;

3. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС коксита, без учета активности болезни.

4. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС стойких периферических артритов и/или энтезитов

и

при наличии неэффективности (непереносимости) лечения сульфасалазином в дозе не менее 2-3гр в течение не менее чем 3-х месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее 2-х).

- В настоящее время в России при АС разрешены к применению адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт.

- При таких основных клинических проявлениях АС как боль, скованность, периферические артриты и энтезиты эффективность всех разрешенных к использованию ингибиторов ФНО- α (адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) практически одинакова /А/.

- Доказано, что эффективность терапии ингибиторами ФНО- α намного выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при развернутой и поздней стадии заболевания они часто дают хороший клинический эффект (адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) /А/. Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при рентгенологически выявляемом полном анкилозе позвоночника /В/.

- При достижении клинического эффекта, не следует снижать дозу препарата (инфликсимаб 5мг/кг раз в 2 мес., адалимумаб – 40 мг раз в 2 нед., голимумаб 50 мг раз в мес, этанерцепт – 50 мг раз в нед.) или удлинять интервал между введениями или его отменять /В/.

- По данным больших регистров сохранение эффекта ингибиторов ФНО- α в течение 1-го года терапии при АС выше, чем при ревматоидном артрите. Эффективность на фоне лечения может сохраняться долгие годы /С/.

- Отек костного мозга (остеит), обнаруживаемый при МРТ, существенно уменьшается на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Ингибиторы ФНО- α практически не влияют на рентгенологическую прогрессию (образование новой кости) заболевания, хотя появились данные о замедлении формирования синдесмофитов при их длительном использовании (более 4-х лет) /В/.

- Имеются различия в эффективности между препаратами, ингибирующими ФНО- α , по влиянию на внескелетные проявления АС. При ВЗК необходимо использовать только

моноклональные антитела (адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб), а при увеите их эффективность намного лучше, чем у растворимых рецепторов (этанерцепт) /A/.

- Четких данных об эффективности других, кроме ингибиторов ФНО- α , ГИБП в настоящее время нет. Имеются исследования, согласно которым ритуксимаб после неэффективности предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α вызывает определенное клиническое улучшение, в то же время, если он является первым препаратом – он неэффективен. Имеются данные о неэффективности абатацепта /C/.
- Перед назначением ингибиторов ФНО- α обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту или Диаскин-тест и рентгенография легких) и повторение его раз в 6 месяцев на фоне терапии /D/.
- Если в течение 12 недель терапии одним из ингибиторов ФНО- α пациент не достигает 20% улучшения, его следует перевести на другой лекарственный препарат этой же группы /D/.

Другие лекарственные средства.

Миорелаксанты

- Эффективность применения миорелаксантов при АС не доказана, поэтому их применение при этом заболевании не рекомендуется.

Комментарий [31]

- Следует отметить, что данная позиция не имеет достаточной доказательной базы и основывается на мнении авторов данных Рекомендаций и данных, полученных при исследовании больных с болями в спине. В настоящее время доказано, что миорелаксанты эффективно уменьшают неспецифическую боль в спине /A/, но доказательства по влиянию на спазм мышц противоречивы /C/;
- Миорелаксанты могут использоваться в сочетании с НПВП в качестве ко-анальгетиков у пациентов с выраженной скованностью и мышечным спазмом /D/;
- Нет доказательств прямого миорелаксирующего эффекта этих лекарственных средств на мышечный тонус при АС /D/;
- Их использование может быть оправдано только их ко-анальгетическим эффектом при недостаточной клинической эффективности НПВП или для снижения дозы последних вследствие имеющихся или предполагаемых побочных явлений /D/.

Хирургическая помощь

- Хирургическое лечение у больных АС ориентировано на лечение осложнений заболевания и показано при развитии выраженных деформаций позвоночника, переломах

позвонков, стенозе позвоночного канала и поражении (в первую очередь, тазобедренных) суставов, а также поражении сердца.

Комментарий [1,33-37]

- Хирургическое лечение кифотической деформации позвоночника при АС сопряжено с риском развития неврологических осложнений, в связи с чем, показано при тяжелом кифозе и невосполнимой потере горизонтального видения /D/;
- Хирургическое вмешательство при переломах позвонков может понадобиться для стабилизации перелома и предотвращения неврологического дефицита /C/;
- При подвывихе в атлантоаксиальном и атлантозатылочном суставе хирургическое лечение может понадобиться даже при отсутствии неврологической симптоматики, в тех случаях, когда подвывих прогрессирует, в частности, пациента беспокоит выраженная боль и нарастание нестабильности /D/;
- Пациентам, у которых развивается дисфункция кишечника или мочевого пузыря, онемение в области промежности должно быть немедленно проведено МРТ - исследование с целью исключения синдрома конского хвоста, вторичного по отношению к стенозу позвоночного канала. Наличие синдрома конского хвоста является показанием для проведения декомпрессии в течение 48 часов с целью предотвращения необратимой потери функции органов малого таза и нижних конечностей;
- Протезирование тазобедренного сустава показано при наличии выраженных, стойких болей или нарушениях функции сустава и рентгенологических доказательствах структурных изменений независимо от возраста. В аналогичных случаях может понадобиться протезирование других суставов, чаще коленных /C/;
- Учитывая риск развития гетеротопической оссификации в послеоперационном периоде, начиная со дня операции, рекомендуется назначение НПВП /D/;
- При развитии осложнений со стороны сердца может потребоваться замена аортального клапана или имплантация кардиостимулятора;
- У детей в случае развитие контрактур тазобедренного сустава при сохранной структуре головки бедренной кости и/или незавершенном росте скелета могут с успехом использоваться малотравматичные хирургические методы лечения – аддуктомиофасциотомия, капсулотомия. Тяжелое течение тарзита с прогрессированием функциональных нарушений и нарушением опороспособности может являться показанием для выполнения артрореза таранно-ладьевидного сустава и/или артропластической операции;
- Прогрессирующее течение увеита с развитием осложненной катаракты может потребовать оперативного лечения.

Рекомендуемая литература

1. Braun J, van den Berg R, Baraliakos Ревматология X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 896–904.
2. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и дополн. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 752с.
3. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 1: CD002822 .
4. 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. – Vol. 49. – P. 1317 – 25.
5. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 1756–65.
6. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – Vol. 52. – P. 1205 – 15.
7. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 323 – 29.
8. Akkos N, van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2006. – Vol. 20 (3) – P. 539–557.
9. Бочкова А.Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов // Современ. Ревматология. – 2011. – Vol. 1. – P. 76-78.
10. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Vol. 2: CD004800 .
11. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial) // Arthritis and Rheumatism. -2011.-Vol. 63(6).- P.1543-51.
12. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis . Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 4: CD004524.
13. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 419 – 21.

14. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. (Second) Update of the ASAS recommendations on the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis // *Arthr. Rheum.* – 2009. – Vol. 60(Suppl 10). – P. 1790.
15. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 582 – 91.
16. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 423 – 32.
17. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al.; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthr. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2136 – 46.
18. Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46. – P. 999 – 1004.
19. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two // *Arthr. Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1981 – 91.
20. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis // *Arthr. Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P. 946 – 54.
21. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study // *Arthr. Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – P. 234 – 40.
22. 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*. – 2007. - Vol. 46(9). – P. 1450-1453.
23. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Radiographic progression in ankylosing spondylitis – results after up to 8 years of anti-TNF treatment // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.70(Suppl3). – P. 344.
24. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. ; ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P.1218 – 21.
25. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-TNF agents // *Arthr. Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – P. 639 – 47.

26. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12. - R117.
27. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infl iximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fi fty-four-week study // *Arthr. Rheum.* – 2006. – Vol. 55. – P. 812 – 16.
28. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, et al. Real life experience confi rms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47. – P. 897 – 900.
29. 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 and Rheumatism*. – 2010. – Vol. 62. – P. 1290 – 97.
30. Song IH, Heldmann H, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept – an open label 24-week study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69(Suppl 3). – P. 60.
31. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2003(2): CD004252.
32. Coates L, Bhalla A, Creamer P, et al. The he effect of alendronate on ankylosing spondylitis; the results of the bisphosphonates in ankylosing spondylitis trial (BIAS) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.70(Suppl3). – P. 128.
33. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, et al. ; ASPECT-REGISPONSER RESPONDIA working group . Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery // *Rheumatology (Oxford)*. -2010. – Vol. 49. – P. 73 – 81.
34. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications // *Eur. Spine J.* – 2009. – Vol. 18. – P. 145 – 56.
35. Sapkas G, Kateros K, Papadakis SA, et al. Surgical outcome after spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2009. – Vol. 10. – P. 96.
36. Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP, et al. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes // *J Spinal Disord. Tech.* - 2009. – Vol. 22. – P. 77–85.
37. Kiaer T, Gehrchen M. Transpedicular closed wedge osteotomy in ankylosing spondylitis: results of surgical treatment and prospective outcome analysis // *Eur. Spine J.* – 2010. – Vol. 19. – P. 57 – 64.