

Получена: 5 октября 2018 / Принята: 25 октября 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2019

УДК 616.085-72-002.77

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Райфа Л. Иванова,

доктор медицинских наук, профессор

Кафедра ревматологии и неинфекционных болезней,

Медицинский университет Семей,

г. Семей, Республика Казахстан.

В статье по результатам международного опыта и собственных исследований представлены современные направления в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний с использованием генно-инженерных биологических антицитокиновых препаратов, ингибиторов внутриклеточных ферментов – киназ для лечения по принципу «treat to target». Данные этой статьи будут полезны или интересны для интернов, резидентов и врачей – ревматологов, а также для преподавателей медицинских университетов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, спондилоартрит, биологическая антицитокиновая терапия.

Summary

INNOVATIVE THERAPY OF RHEUMATIC DISEASES

Raifa L. Ivanova,

doctor of medicine, professor

Department of Rheumatology and Noncommunicable Diseases,

Semey Medical University, Semey,

Republic of Kazakhstan.

Based on the results of international experience and personal research, the article represents modern methods of treatment of autoimmune rheumatic diseases using genetically-engineered anti-cytokine drugs, inhibitors of intracellular enzyme-kinase for treatment on “treat to target” principle. The article findings will be helpful for interns, residents and rheumatologist physicians, as well as teacher of medical universities.

Key words: rheumatoid arthritis, spondylarthritis, biological anti-cytokine therapy.

Түйіндеме

РЕВМАТИКАЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ

Райфа Л. Иванова,

медицина ғылымының докторы, профессор

Ревматология және инфекциялық емес аурулар кафедрасы,

Семей медицина университеті,

Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Мақалада халықаралық тәжірибеге және өз зерттеулеріне негізделген аутоиммунды ревматикалық ауруларды заманауи бағытта емдеудің генетикалық инженерлі биологиялық антицитокиндік препараттарды қолдануы, «мақсатты емдеу» принцип бойынша емдеуге арналған жасушааралық ферменттердің ингибиторлары - киназалар көрсетілген. Осы мақаланың деректері интерндерге, резиденттерге және ревматологтарға, сондай-ақ медициналық жоғары оқу орындарының оқытушыларына пайдалы немесе қызықты болады.

Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, спондилоартрит, биологиялық антицитокин терапиясы.

Библиографическая ссылка:

Иванова Р.Л. Инновационная терапия ревматических заболеваний // Наука и Здравоохранение. 2019. 1 (Т.21). С. 99-104.

Ivanova R.L. Innovative therapy of rheumatic diseases. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 1, pp. 99-104.

Иванова Р.Л. Ревматикалық аурулардың инновациялық терапиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 1 (Т.21). Б. 99-104.

Введение: Актуальность ревматических заболеваний в современной клинической медицине определяется их достаточно широкой распространенностью, хроническим прогрессирующим течением и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Однако, в последние 15-20 лет появились новые препараты значительно повышающие эффект лечения. Академик РАМН Е.Л. Насонов назвал эти эффекты «революцией в ревматологии». В реальной клинической практике есть необходимость обобщения опыта использования существующих инновационных методов для их дальнейшего более расширенного применения.

В современной ревматологии есть группа тяжелых инвалидизирующих заболеваний, зачастую со смертельным исходом в молодом возрасте. Большинство ревматических заболеваний (РЗ), относящихся к группе системных заболеваний соединительной ткани – это системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит (ДМ), системный васкулит (СВ), до настоящего времени являются причиной смерти пациентов, сравнимой с онкологическими и кардиоваскулярными заболеваниями [5,8].

Наиболее распространенное РЗ – это ревматоидный артрит (РА), который приводит к сокращению продолжительности жизни на 10-15 лет по сравнению с популяционной [1,16,24]. Анкилозирующий спондилоартрит (АС) вызывает раннюю инвалидизацию, преимущественно у молодых мужчин [1,12,14,15].

Течение РЗ носит прогрессирующий характер, значительно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов. Все это диктует необходимость ранней и эффективной фармакотерапии, которая остается одной из наиболее сложных проблем внутренней медицины. Этиология многих ревматических заболеваний неизвестна, что делает невозможным проведение этиотропной терапии. Поскольку этиология всех этих заболеваний неизвестна, то и лечение проводится патогенетическими методами, то есть путем подавления аутоиммунного воспаления различными средствами.

В настоящее время для лечения РЗ используется большое число лекарственных средств с различными фармакологическими механизмами действия, общим свойством которых является подавление развития иммунного воспаления.

Основные группы препаратов, используемые в ревматологии до конца XX века:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- глюкокортикоиды (ГК);
- базисные «болезнь-модифицирующие» противовоспалительные препараты (БПВП): соли золота, Д-пеницилламин, антималярийные, цитостатики (метотрексат, лефлуноמיד).

Применение БПВП в разных комбинациях вызывает существенное подавление аутоиммунного воспаления, снижение активности заболевания, в отдельных случаях, до минимальной. Однако почти в половине случаев эти препараты приходится отменять из-за

недостаточной эффективности или вследствие возникновения побочных нежелательных явлений.

В конце XX-начале XXI века произошел прорыв в ревматологии – появились принципиально новые препараты, которые названы биологическими, полученные генно-инженерным путем (ГИБП).

За последние десятилетия произошли существенные изменения в подходах к ведению многих РЗ, в частности РА, которые позволили улучшить результаты лечения и поставить новую цель – достижение клинической ремиссии.

Концепция XXI века – основная цель фармакотерапии РЗ – не только клиническое улучшение и замедление прогрессирования болезни, но и достижение стойкой ремиссии [11,23,24]. Такая цель возможна только при ранней диагностике, раннем подключении БПВП и разработкой нового класса препаратов – «генно-инженерных биологических препаратов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА.

Одним из самых крупных достижений XX столетия являются патогенетическое обоснование и применение биологической терапии – генно-инженерных биологических препаратов.

ГИБП называют антицитокиновыми. Центральное место в развитии хронического воспаления при РА занимают провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ 6), интерлейкин 1(ИЛ 1). Действие ГИБП связано именно с подавлением активности отдельных цитокинов, не затрагивая функции здоровых клеточных элементов. Главное достоинство ГИБП – их высокая селективность и низкая неспецифическая токсичность, вследствие чего более выраженная и частая успешность лечения.

Основные инструменты биологической терапии – специфические моноклональные антитела, направленные против конкретных клеток и цитокинов. Моноклональные антитела (мАТ) – синтезированные копии (клоны) антител, распознающих антиген. Международное название терапевтического мАТ должно заканчиваться суффиксом «-маб».

Первоначально для лечения РЗ использовали мышинные мАТ. Однако они воспринимались иммунной системой как чужеродные для человека, что приводило к выработке нейтрализующих антител, ограничивающих эффективность препарата. Во избежание этой проблемы исследователи разработали методы, позволяющие синтезировать антитела с более высоким содержанием человеческих белков по своему химическому строению.

В зависимости от последовательности кодирующей ДНК, мАТ делятся на:

- мышинные, на 100% состоящие из мышинового белка;
- химерные, состоящие на 25% из мышинового и 75% из человеческого белка;
- гуманизированные, состоящие на 5% из мышинового белка и 95% из человеческого;
- полностью человеческие, 100% состоящие из человеческого белка.

В связи с тем, что все антитела, включая моноклональные, являются белками, которые

денатурируются в ЖКТ, их нельзя принимать перорально. В настоящее время терапевтические МАТ вводят внутривенно или подкожно. Реакции на инфузию или п/к введение могут возникать при использовании любых МАТ.

Таблица 1.

Представители современных биологических препаратов, применяемых в ревматологии (Representatives of modern biological products used in rheumatology).

Препарат	Сущность препарата	Структура молекулы	Разовая доза, путь введения	Основная схема назначения
Инфликсимаб (Infliximab) (фламмегис, Венгрия) (flammejis), (ремикейд, Нидерланды) (remicade)	Антитело к ФНО-α	Химерная	3-5 мг/кг в/в капельно	0,2,6-я недели, а затем через каждые 8 нед.
Адалимумаб (Adalimumabum) (хумира, Германия) (humira)	Антитело к ФНО-α	Человеческая	40-80 мг п/к	1 раз в 2 недели
Этанерцепт (Etanerceptum) (энбрел, Германия) (enbrel)	Растворимый рецептор ФНО - α	Человеческая	25-50 мг п/к	По 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю
Анакинра (Anakinra) (кинрет, Швеция) (kineret)	Растворимый антагонист рецептора ИЛ-1	Человеческая	100 мг п/к	еженедельно
Ритуксимаб (Rituximabum) (мабтера, Швейцария, США) (mabthera)	Антитело к молекуле CD20	Химерная	500-1000 мг в/в капельно	2 введения с интервалом 2 недели
Тоцилизумаб (Tocilizumab) (актемра, Швейцария) (actemra)	Антитело к рецептору ИЛ-6	Гуманизованная	4-8 мг/кг в/в капельно	1 раз в 4 недели
Абатацепт (Abataceptum) (оренсия, США) (orensia)	Внеклеточный домен молекулы CTLA4	Человеческая	10 мг/кг в/в капельно	1, 15 и 30-й дни, затем ежемесячно
Белимумаб (Belimumabum) (бенлиста, Италия) (benlista)	Ингибитор Blys	Человеческая	10 мг/кг в/в капельно с 2015г – подкож. инъекция	0, 14 и 28-й дни, затем ежемесячно
Голимумаб (Golimumabum) (симпони, Россия) (simponi)	Антитело к ФНО-α	Человеческая (IgG1k)	п/к	1 раз в 1 мес
Деносумаб (Denosumabum) (пролия, Нидерланды) (prolia)	Антитело к RANKL	Человеческая (IgG2)	60 мг п/к	1 раз в 6 мес
Устекинумаб * (Ustekinumabum) (стелара, Швейцария) (stelara)	Антитело к ИЛ-12 и ИЛ-23	Человеческая (IgG1k)		
Фонтолизумаб * (fontolizumab)	Антитело к ИФ-γ	Гуманизованная	4-8 мг/кг в/в капельно	2 инфузии* с интервалом 1 мес.

* - не зарегистрированы в Казахстане.

Основными общими показаниями для биологической терапии являются:

- Различные варианты РА;
- Серонегативные спондилоартриты;
- Псориатический артрит;
- Системная красная волчанка;
- Остеопороз.

Механизмы действия биологических препаратов – это иммунодепрессивное, противовоспалительное и антидеструктивное.

В процессе лечения могут наблюдаться нежелательные явления, в основном в виде обострения скрытых инфекций. В частности отмечается, что частота развития туберкулеза повышена по сравнению с популяционной [22].

Представители почти всех биологических препаратов, зарегистрированных в Казахстане, включены в клинические протоколы, утвержденные в 2016г.

Первым биологическим препаратом, включаемым в терапию РА, в настоящее время почти всегда бывает один из антагонистов ФНО α . При недостаточной их эффективности рекомендуется переход на другие ГИБП.

На сегодня биологическая терапия изменила систему лечения РЗ и открыла перспективы для лечения всех аутоиммунных заболеваний, появилась реальная возможность достижения клинической ремиссии при таких тяжелых заболеваниях, как РА, СКВ, АС и неспецифический язвенный колит [11,20,21].

Основным препятствием для более широкого использования ГИБП является их высокая стоимость. Последние 3 года подкожные формы ГИБП, в частности голimumаб, некоторые больные РА и АС получают за счет оплаты из республиканского бюджета.

В нашей клинике на базе ревматологического отделения университетского госпиталя с 2010 года используются различные ГИБП для лечения РА, СКВ, АС. Анализ результатов позволяет сделать вывод о высокой эффективности, позволяющей значительно улучшить состояние больных, восстановить трудоспособность и соответственно уменьшить финансовые потери, связанные с утратой работы и затратами на другие средства лечения или реабилитации [2,3,7,9,10,20].

Пока остаются нерешенные проблемы применения ГИБП:

- Какова оптимальная тактика лечения после неэффективности «первого» ГИБП?
- Какова оптимальная доза ГИБП?
- Как персонализировать терапию ГИБП?
- Какова эффективность ГИБП в реальной клинической практике?

Новое направление биологической терапии – это разработка методов вакцинации провоспалительными цитокинами или их фрагментами и поиск простых низкомолекулярных веществ.

К сожалению, практика применения ГИБП показала, что они полностью не решают проблему резистентности к терапии. Большинство ГИБП наиболее эффективны только в комбинации с метотрексатом (МТ). Кроме того, существует проблема иммуногенности – то есть

вследствие продукции антител к препарату наступает вторичная лекарственная резистентность. Часть проблем связаны с тем, что ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также ведет к удорожанию и усложнению процесса лечения. Следовательно, существует потребность в разработке лекарственных средств с другим механизмом действия и в иных лекарственных формах[10].

Одним из перспективных направлений в терапии РЗ является использование подавления внутриклеточных путей передачи сигнала через цитоплазму клетки к ее ядру. Передача сигнала происходит с помощью внутриклеточных ферментов – киназ (от греческого слова «kineo - двигаю»). Терапевтический эффект можно получить путем блокирования этих энзимных систем.

К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при лечении РА были получены в отношении ингибиторов янус-киназы JAK, в частности тофацитиниба. (Янус-киназы названы так, благодаря присутствию в одной молекуле киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображениям древнегреческого бога – Януса).

Тофацитиниб (ТОФА) – представляет собой низкомолекулярный препарат для перорального приема, который в отличие от обычных синтетических БПВП, относится к области таргетной терапии и по своим фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП, в частности к тоцилизумабу.

Опубликованные данные зарубежных исследователей [16,17,18] убеждают в перспективности использования тофацитиниба в терапии РА. В Казахстане препарат пока не зарегистрирован.

В заключении следует подчеркнуть, что в лечении большинства аутоиммунных ревматических заболеваний достигнуты в начале XXI века значительные успехи, благодаря использованию препаратов нового поколения: ГИБП и ингибиторов внутриклеточных ферментов (JAK) при условии раннего их дифференцированного применения для лечения по принципу «treat to target». Задача ревматологов в реальной клинической практике заключается в обеспечении ранней диагностики и обосновании таргетной терапии совместно с врачами общей практики для подавления активности заболевания до ремиссии, сохранения трудоспособности пациентов, снижения инвалидизации. Такая задача особенно актуальна в преддверии перехода на страховую медицину, при которой предполагается гарантированное государством лечение данного контингента хронических больных.

Ни одна из частей данной статье не подавалась для рассмотрения в другие издательства и не была опубликована в других журналах.

Литература:

1. Бочкова А.Г. Левшакова А.Г. Почему диагноз анкилозирующего спондилита ставится поздно? // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. №3. С. 19-24.

2. Иванова Р.Л., Кумуспаева М.К., Журикова А.Ж., Жандарбекова Б.Б. Результаты 4-летнего лечения ревматоидного артрита препаратом Симпони в г.Семей // Медицина. 2018. №3. С. 108-110.

3. Иванова Р.Л., Токтагулова Д.К., Жандарбекова Б.Б. Инновационные методы лечения анкилозирующего спондилоартрита // Медицина. 2018. №3. С. 73-76.

4. Каратеев А.Е., Эрдес Ш.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! // Терапевтический архив. 2014. Т.52, №5. С. 513-519.

5. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. // Науч.-практ.ревматология. 2018. №3. С. 302-309.

6. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.Ф. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях // Науч.-практ.ревматология. 2015. №53. С. 371-374. URL: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-361-366>.

7. Насонов Е.Л. (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Монография. М.:ИМА-ПРЕСС, 2013.

8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.290-331.

9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита - 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Науч.-практ.ревматология. 2013. №51. С.609-622.

10. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» - 2014 (часть 1). // Науч.-практ.ревматология. 2014. №52. С.477-494.

11. Полкова Т.В., Новикова Д.С. По материалам новых рекомендаций EULAR по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами. // Науч.-практ.ревматология. 2018. №3. С. 272-279.

12. Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза // Науч.-практ.ревматология. 2015. Т.53, №2. С. 175-181.

13. Эрдес Ш.Ф. Этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита // Науч.-практ.ревматология. 2012. №53, прил.4. С. 28-34.

14. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Науч.-практ.ревматология. 2013. №4. С. 365-367.

15. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Лапшина С.А. и др. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита // Практическая медицина. 2015. Т.2, №4. С. 175-180.

16. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for

the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1988. Vol.31. P.35-324.

17. Bukhari M., Abernethy R., Deighton C. et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol.50. P.2311-2313.doi. 10.1093/rheumatology/ker106a.

18. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann.Rheum.Dis. 2002. Vol.61, N4. P.290-297. doi: 10.1136/ard.61.4.290.

19. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87, N3. P.77-82.

20. Miedany Y.E. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come // Curr.Rheumatol.Rev. 2015. Vol.10, N 2. P/ 87-93.

21. Olivieri I.D., Angelo S., Padula A. et al. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? // Autoimmun. Rev. 2013 May. Vol.12, N 7. P/ 691-3.doi:10.1016/j.autrev.2012.02.013.

22. Singh J.A., Furst D., Bharat A. et al. update of the 2008 American College of Rheumatology recommendation for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. 2012. Vol.64. P.625-639.

23. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2016 May 3. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S140-6736\(16\)30173-7](http://dx.doi.org/10.1016/S140-6736(16)30173-7).

24. Smolen J.S., Basset S.C., Boers M. et al. on Behalf of the European Society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, osteoarthritis and Musculoskeletal Disease (ESCEO) // Ann.Rheum.Dis. 2016. Vol.75. P. 1268-1271.

References:

1. Bochkova A.G. Levshakova A.G. Pochemu diagnoz ankiloziruyushego spondilita stavitsya pozdno? [Why is ankylosing spondylitis diagnosed late?]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2009. №3. pp. 19-24. [in Russian].

2. Ivanova R.L., Kumuspaeva M.K., Zhirikova A.Zh., Zhandarbekova B.B. Rezultaty 4-letnego lecheniya revmatoidnogo artrita preparatom Simponi v g.Semey [The results of 4-year treatment of rheumatoid arthritis with Simponi in Semey city]. *Meditsina*. [Medicine]. 2018. №3. P. 108-110. [in Russian]

3. Ivanova R.L., Toktagulova D.K., Zhandarbekova B.B. Innovatsionnyie metody lecheniya ankiloziruyushego spondiloartrita [Innovative methods of treatment of ankylosing spondyloarthritis]. *Meditsina*. [Medicine]. 2018. №3. P. 73-76. [in Russian]

4. Karateev A.E., Erdes Sh.F. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov pri ankiloziruyuschem spondilite: dolgo i uporno! [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ankylosing spondylitis: long and hard!]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2014. T.52, №5. P. 513-519. [in Russian].

5. Mesnyankina A.A., Solovov S.K., Aseeva E.A., Nasonov E.L. Effektivnost genno-inzhenernoy

biologicheskoy terapii i osobennosti gumoralnogo immuniteta u bolnykh sistemnoy krasnoy volchankoy. [The effectiveness of genetic engineering biological therapy and features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus]. *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2018. №3. P. 302-309. [in Russian]

6. Muravev Yu.V., Muraveva L.F. Nesvoevremennyye myсли o primeneniі genno-inzhenernyykh biologicheskikh preparatov pri revmaticheskikh boleznyah [Untimely thoughts on the use of genetic engineering biological products for rheumatic diseases]. *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2015. №53. P. 371-374. URL: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-361-366>. [in Russian].

7. Nasonov E.L. (red.). *Genno-inzhenernyye biologicheskyye preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita*. [Genetically engineered biological drugs in the body of rheumatoid arthritis]. Monografiya. M.: IMA-PRESS, 2013. [in Russian]

8. Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Revmatoidnyy artrit. *Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo* [Rheumatoid arthritis. Rheumatology: National manual]. / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2008. S.290-331. [in Russian]

9. Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. Rekomendatsii EULAR po lecheniyu revmatoidnogo artrita - 2013: obshchaya harakteristika i diskussionnyye problemy [EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis -2013: general characteristics and debatable problems]. *Nauch.-prakt.revmatologiya*. [Scientific and practical rheumatology]. 2013. №51. P.609-622. [in Russian].

10. Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. i dr. Proekt rekomendatsiy po lecheniyu revmatoidnogo artrita Obscherossiyskoy obschestvennoy organizatsii

«Assotsiatsiya revmatologov Rossii» - 2014 (chast 1). [Draft recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis of the All-Russian public organization "Association of Rheumatology of Russia"] - 2014 (chast 1). *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2014. №52. P.477-494. [in Russian].

11. Popkova T.V., Novikova D.S. Po materialam novykh rekomendatsiy EULAR po snizheniyu kardiovaskulyarnogo riska u patsientov s vospalitelnyimi artritami. [Based on the materials of the new EULAR recommendations to reduce cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis]. // *Nauch.-prakt.revmatologiya*. [scientific and practical rheumatology]. 2018. №3. P. 272-279. [in Russian]

12. Smirnov A.V., Erdes Sh.F. Optimizatsiya rentgenodiagnostiki ankiloziruyushchego spondilita v klinicheskoy praktike – znachimost obzornogo snimka taza [Optimization of x-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice - the importance of a survey image of the pelvis]. *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2015. T.53, №2. P. 175-181. [in Russian].

13. Erdes Sh.F. Etanertsept v terapii ankiloziruyushchego spondilita [Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis]. *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2012. №53, pril.4. P. 28-34. [in Russian].

14. Erdes Sh.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V. i dr. Rannyya diagnostika ankiloziruyushchego spondilita [Early diagnosis of ankylosing spondylitis]. *Nauch.-prakt.revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2013. №4. P. 365-367. [in Russian].

15. Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Lapshina S.A. i dr. Sovremennyye printsipy medikamentoznoy terapii ankiloziruyushchego spondilita [Modern principles of drug therapy for ankylosing spondylitis]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2015. T.2, №4. P. 175-180. [in Russian].

Контактная информация:

Иванова Райфа Латыфовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней Медицинского университета Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, улица Абая, 103.

E-mail: irl-08-36@mail.ru

Телефон: 87771472892