

Практические аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациента с анкилозирующим спондилитом



Е. А. Бондаренко



Е. Г. Черкесова



Л. Н. Шилова



М. В. Королева

**Е. А. Бондаренко, Е. Г. Черкесова, Л. Н. Шилова,
М. В. Королева, Д. С. Шестеренко**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Клиническая картина анкилозирующего спондилита достаточно разнообразна. Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата довольно часто наблюдаются внесуставные проявления (поражение глаз в виде увеита, поражение аорты [аортит] с развитием недостаточности аортального клапана, воспалительные заболевания кишечника, IgA-нефропатия). Течение заболевания характеризуется значительной вариабельностью и для каждого пациента требуется индивидуальный подход к терапии. В данной статье мы рассмотрели не только развитие клинической симптоматики и динамику течения заболевания у пациента с анкилозирующим спондилитом, но постарались проанализировать и обсудить терапию заболевания. Особый интерес в данном случае представляет подбор терапии с первичной неэффективностью стандартной терапии и последующей вторичной и первичной неэффективностью двух препаратов, относящихся к группе генно-инженерных биологических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, увеит, генно-инженерные биологические препараты, высокая активность, сакроилит.

КОНФИЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical aspects of biological drug therapy in ankylosing spondylitis' patient

**E. A. Bondarenko, E. G. Cherkessova, L. N. Shilova,
M. V. Koroleva, D. S. Shesterenko**

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The clinical picture of the ankylosing spondylitis (AS) is quite diverse. Extra-articular manifestations such as eye involvement (uveitis), damage of the aorta (aortitis), aortic valve insufficiency, inflammatory bowel disease, IgA nephropathy are often observed alongside with the damage of the musculoskeletal system. Since the course of AS is characterized by the significant variability the therapy of the patient requires an individualized strategy, depending on the predominant clinical manifestation. In this article we have considered development of the clinical features and disease progression in patient with AS as well as have analyzed and discussed the difficulties in AS pts treatment. Optimal treatment in case of the primary resistance to conventional drugs and the following failure of two drugs belonging to the biological agents is of a special interest in this case.

KEY WORDS: ankylosing spondylitis, uveitis, genetically engineered biological products, high activity, sacroiliitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и (или) позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС относится к группе спондилоартритов (СпА), куда включены также реактивный артрит, псориатический артрит, спондилоартрит при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), а также недифферен-

цированные спондилоартриты. До настоящего времени этиология заболевания остается недостаточно ясной. АС относится к болезням с наследственной предрасположенностью, обусловленной многими генетическими и средовыми факторами [2, 3]. Основное место среди генов, обуславливающих предрасположенность к АС, занимает *HLA-B 27*. Его вклад составляет 16–23 % всего генетического риска этого заболевания [4, 5]. В основе заболевания лежат два патофизиологических процесса: воспаление и образование синдесмофитов. Считается, что остеопролиферация развивается только в тех

местах, где раньше имелось воспаление, доказывая, что воспаление и деструкция межпозвонковых дисков необходимы для прогрессирования заболевания и формирования новой, патологической костной ткани [6].

Главной целью терапии АС является достижение стойкой ремиссии, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, улучшение качества жизни пациента, сохранения функционирования и социальной активности [7, 8].

В настоящее время терапия проводится с обязательным назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у больных с периферическим артритом – с использованием сульфасалазина и локальных инъекций глюкокортикоидов. При неэффективности стандартной терапии больным показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволяют добиться значительного улучшения или стойкой ремиссии заболевания [9]. Терапия ГИБП позволяет увеличить долю пациентов, достигающих частичной ремиссии или низкой активности заболевания. В настоящее время в лечении АС используются ГИБП, относящиеся к группам ингибиторов фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) и ингибиторам интерлейкина-17 (ИЛ-17). Для лечения АС в настоящее время зарегистрировано пять препаратов из группы ингибиторов ФНО- α , четыре из которых представляют собой моноклональные антитела (МАТ) к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол) и один – растворимый рецептор ФНО- α – этанерцепт (ЭТЦ), который был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения АС в 2009 году [7] и ингибитор интерлейкина-17А – иИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб). При высокой активности заболевания и неэффективности раннее назначенных препаратов ГИБП рекомендовано назначение также ингибиторов янус-киназ, относящихся к таргетной синтетической терапии. В РФ рекомендовано применение двух препаратов этого класса для лечения АС – упадацитиниб и тофацитиниб [19, 20]. При назначении терапии ингибиторами ФНО- α , ингибиторами интерлейкина-17 (ИЛ-17) и таргетными препаратами следует учитывать наличие внепозвоночных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата. Несомненный практический интерес вызывает выбор оптимальной стратегии лечения, включающей контроль активности заболевания, предупреждение прогрессирования структурных повреждений и улучшение качества жизни. Представленный клинический случай демонстрирует сложность подбора терапии у пациента с высокой активностью заболевания, наличием внесуставных поражений и развитием неэффективности стандартной терапии и терапии двумя ГИБП, на фоне которых наблюдалось развитие вторичной и первичной неэффективности.

Клинический случай

Пациент А. 30 лет обратился в отделение ревматологии с жалобами на боли в спине, позвоночнике, коленном

суставе, утреннюю скованность в течение 5 часов, уменьшающуюся при физической нагрузке, боли в правом глазу, покраснение, снижение остроты зрения, «помутнение» зрения.

Из анамнеза выяснено, что пациент болеет анкилозирующим спондилитом с 2009 года, когда после перенесенного стресса появились боли в правом глазу, покраснение, резкое ухудшение зрения (пелена). Был диагностирован передний увеит правого глаза. Проходил стационарное лечение в офтальмологическом отделении. Через месяц появились боли в левом голеностопном суставе и шейном отделе позвоночника, генерализованная скованность в течение всего дня. Был направлен в ревматологическое отделение с направительным диагнозом «недифференцированный артрит». На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное. Выраженный болевой синдром при пальпации остистых отростков шейного отдела позвоночника (ШОП) и грудного отдела позвоночника (ГОП). Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 19 в обе стороны, расстояние «козенок – стена» – 10 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 6,2, ASDAS – СРБ – 4, BASFI – 3,5, BASMI – 0, СРБ – 56, СОЭ по Панченкову 73 мм/ч. Рентген илеосакральных сочленений: двусторонний сакроилеит стадия I–II. Установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 6,2), BASFI высокий, HLAB 27 положительный, с внеаксиальными проявлениями (поражение глаз(увеит), суставов, энтезитами), двусторонний сакроилеит рентген. стадия I–II. Проводилась терапия НПВП (метиндола ретард 2 таб. в сутки), назначена базисная терапия (т. сульфасалазин 2000 мг), периодически – ГК (бетаметазон, паравerteбрально). Состояние пациента на фоне проводимой терапии оставалось без существенной динамики. BASDAI – 5,8, ASDAS – СРБ – 4, СРБ – 53, СОЭ по Панченкову – 68 мм/ч. В 2011 году решением консилиума начата терапия инфликсимабом 200 мг внутривенно капельно по стандартной схеме с положительным эффектом. СОЭ снизилась с 68 до 35 мм/ч по Панченкову, СРБ – 5, боли, скованность в позвоночнике уменьшилась: BASDAI – 3,8, ASDAS – СРБ – 2. Пациент стал постепенно снижать дозу сульфасалазина до 1000 мг в сутки. Данная терапия проводилась в течение года, но в 2012 году на фоне приема инфликсимаба 200 мг внутривенно капельно пациент был госпитализирован в связи с выраженным ухудшением состояния (выраженный болевой синдром в позвоночнике, скованность, не проходящая в течение всего дня, артрит правого коленного сустава, лихорадочный синдром). В связи со вторичной неэффективностью инфликсимаба было принято решение о назначении введения препарата адалимумаб 40 мг два раза в неделю подкожно. Терапия адалимумабом продолжалась до 2013 года, но подержать стойкую ремиссию у пациента не получалось.

Ухудшение состояния наблюдалось в виде усиления болей воспалительного характера в шейном отделе позвоночника (ШОП) и грудном отделе позвоночника (ГОП). Ввиду неэффективности адалимумаба и отсутствия наличия увеита принято решение назначить препарат энтерацепт 50 мг раз в неделю. После постоянного двухмесячного введения у пациента отмечалось выраженное улучшение состояния. Скованность, боли в суставах в позвоночнике уменьшились в течение первого месяца введения, а полностью болевой синдром уменьшился по окончании второго месяца лечения. Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 65 в обе стороны, расстояние «козелок – стена» – 13 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5, СОЭ – 15 мм/ч, С – реактивный белок (СРБ) – 4. Пациент отказался от приема сульфасалазина, снизил дозу НПВП. Терапия с энтерацептом 50 мг раз в неделю проводится по настоящее время.

На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное. Выраженного болевого синдрома при пальпации остистых отростков шейного отдела позвоночника (ШОП) и грудного отдела позвоночника (ГОП) не наблюдалось. Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 65 в обе стороны, расстояние «козелок – стена» – 13 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5.

В анализах крови: СОЭ – 11 мм/ч, С – реактивный белок (СРБ) – 3. По данным МРТ костей таза, двусторонний сакроилиит III степени по Келлгрэну.

Обсуждение

Данный клинический случай затрагивает проблему, с которой часто сталкивается врач-ревматолог, используя в лечении пациентов АС, наряду со стандартной терапией, ГИБП. Неоднократно в публикациях поднимался вопрос о первичной и вторичной неэффективности ГИБП. Под первичной неэффективностью нужно понимать отсутствие ответа на терапию через 12 недель после начала терапии, под вторичной – потерю эффекта от терапии, при которой первоначально отмечалось улучшение [10]. В представленном клиническом случае пациенту в начале терапии ГИБП был назначен иФНО-α – инфликсимаб. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: уменьшение активности заболевания, по данным индексов BASDAI – 3,8, ASDAS – СРБ – 2; положительная динамика лабораторных показателей (уменьшение СОЭ до 35 мм/ч по Панченкову, СРБ – до 5), но через 12 месяцев введения препарата наблюдалась вторичная неэффективность данного лекарственного средства. Отмечалось нарастание высокой клинико-лабораторной активности заболевания, в связи с чем больному был

назначен адалимумаб. Стоит обратить внимание, что замена в терапии инфликсимаба на адалимумаб не привела к поддержанию стойкой ремиссии. Таким образом, мы наблюдали развитие первичной неэффективности на второй препарат из группы иФНО-α. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению АС, при вторичной неэффективности первого препарата иФНО-α рекомендуется назначение второго препарата из этой же группы, что было сделано в данном конкретном случае у нашего пациента [11]. Альтернативой при неэффективности иФНО-α может служить замена на иИЛ-17 и (или) назначение ТФЦ. При проведении исследований эффективности разных препаратов, относящихся к одной группе, иФНО-α, были получены интересные данные, согласно которым установлено, что в сыворотке пациентов АС определяются нейтрализующие антитела к моноклональным антителам (ингибиторам иФНО-α), что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности лекарственных препаратов [12]. Несмотря на то что ИНФ характеризуется высокой эффективностью после 12 недель терапии, многие исследователи отмечают снижение ответа на терапию у некоторых пациентов, в ряде случаев обусловленное выработкой антител к препарату, что, в свою очередь, может приводить к снижению уровня препарата в крови, а также большому риску инфузионных реакций [13–15]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет 12–44 % при ревматоидном артрите [13] и до 29 % при АС [14]. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с активным АС, получающих терапию АДА [15].

У пациента после назначения энтерацепта отмечалось выраженное улучшение состояния (BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5, СОЭ – 15 мм/ч, С – реактивный белок [СРБ] – 4), введение препарата на протяжении 2 месяцев позволило полностью уйти от применения ГК и сульфасалазина и существенно уменьшить дозу НПВП. Такую эффективность препарата у нашего пациента можно объяснить его строением. Энтерацепт не является в чистом виде моноклональным антителом, а представляет собой растворимый человеческий рецептор к ФНО, идентичный тому, который вырабатывается в организме человека [16]. Можно предположить, что переносимость препарата, а также его эффективность связаны с меньшей выработкой нейтрализующих антител, которые не влияют на содержание ЭТЦ в крови [17].

Заключение

На примере представленного клинического случая можно сделать вывод о сложности подбора терапии и достижения цели лечения у пациентов с АС при первичной и вторичной неэффективности ГИБП. В настоящее время изучаются новые стратегии ведения пациентов, которые включают оценку не только критериев ответа на лечение, но и преодоление снижения эффективности раннее применяемых ГИБП. При достижении критериев ответа на лечение пациентам рекомендуется проводить

мониторинг остаточной концентрации ГИБП и уровня противолечательных антител в крови. При вторичной неэффективности ингибитора ФНО- α рекомендуется далее назначить препарат с другим строением молекулы – этанерцепт или ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) (секукинумаб) или ингибитор янус-киназ [7, 10, 16]. Известно, что одновременный прием ГИБП и метотрексата у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями позволяет усилить терапевтический эффект за счет снижения продукции противолечательных антител под действием метотрексата [18]. Таким образом, рациональная болезнь-модифицирующая терапия, проводимая согласно современным клиническим рекомендациям, позволяет реализовать стратегию *treat-to-target*, что необходимо для повышения качества жизни, предупреждения развития осложнений и улучшения прогноза у пациентов с АС.

Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 657–60. Erdes Sh.F., Badokhin V.V., Bochkova A.G. et al. About the terminology of spondyloarthritis. Scientific and Practical Rheumatology. 2015; 53 (6): 657–60.
2. Höhler T., Hug R., Schneider P.M., Krummenauer F., Gripenberg-Lerche C., Granfors K., Märker-Hermann E. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. Ann. Rheum. Dis. 1999; 58 (7): 435–40.
3. Pedersen O.B., Svendsen A.J., Ejstrup L., Skytthe A., Harris J.R., Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental factors in disease causation. Scand. J. Rheumatol. 2008; 37 (2): 120–6.
4. Van der Helm-van Mil A.H., Padyukov L., Toes R.E., et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism studies in Rheumatology: hype or hope? Arthritis Rheum. 2008; 58: 2591–2597.
5. Brown M.A. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. Briefings in functional genomics. 2011; 10, 5, 249–257. DOI: 10.1093/bfgp/eli023.
6. Tseng H.-W., Pitt M.E., Glant T.T., McRae A.F., Kenne T.J. et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 35. DOI: 10.1186/s13075-015-0805-0.
7. Дубинина Т.В., Гайдук И.З., Соколова В.Д., Младов В.В., Толкачева Д.Г. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: системный обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (6): 646–657. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-646-657>
8. Dubinina T. V., Gaidukova I. Z., Sokolova V. D., Mladov V. V., Tolkacheva D. G. Efficacy and safety of genetically engineered biological drugs for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of drugs registered in the Russian Federation. Scientific and Practical Rheumatology. 2020; 58 (6): 646–657. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-646-657>
9. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (6): 978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
10. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (приложение 1): 75–80. Lapshina S. A., Dubinina T. V., Badokhin V. V., Bochkova A. G., Bugrova O. V. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (Appendix 1): 75–80.
11. Д.Г. Румянцева, М.В. Подряднова, О.А. Румянцева, М.М. Урумова, Ш.Ф. Эрдес Серия клинических случаев тяжелого течения анкилозирующего спондилита с неэффективностью к стандартной терапии. Фарматека 2020. 13. 142–146. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.142-146>
12. D. G. Remyantseva, M. V. Podryadnova, O. A. Remyantseva, M. M. Urumova, Sh. F. Erdes A series of clinical cases of severe ankylosing spondylitis with ineffectiveness to standard therapy. Pharmateka 2020. 13. 142–146. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.142-146>
13. Ward M.M., et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America. Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthr Rheum. 2019; 71 (10): 1599–613.
14. Wolbink G. J., et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum. 2006; 54 (3): 711–15. DOI: 10.1002/art.21671.
15. Ikawa E. N., de Carvalho J. F., Silva C. A. A., et al. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2010; 38 (2–3): 82–89.
16. De Vries M. K., Wolbink G. J., Stapel S. O., et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. Ann Rheum Dis. 2007; 66 (9): 1252–1254.
17. Kneepkens E. L., Wei J. C., Nurmohamed M. T., et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (2): 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204185.
18. Бочкова А.Г. Применение Энбрела у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2009; 47 (6): 61–65. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-676>
19. Bochkova A. G. The use of Enbrel in patients with ankylosing spondylitis. Scientific and practical rheumatology. 2009; 47 (6): 61–65. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-676>
20. de Vries M. K., et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (4): 531–35. DOI: 10.1136/ard.2007.072397
21. Ducourau E., Mulleman D., Paintaud G., et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthr Res Ther. 2011; 13 (3): R105. DOI: 10.1186/ar3386.
22. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Е.Л. Насонова. М. Геотард-медиа, 2020. 437 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Guide for doctors. Ed. E. L. Nasonov. M. Geotard-media, 2020. 437 p.
23. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Енот, 2021. 696 с. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. Guide for doctors. Ed. IN AND. Mazurova. M.: Enoto, 2021. 696 p.

Статья поступила / Received 05.07.22
Получена после рецензирования / Revised 07.07.22
Принята к публикации / Accepted 08.07.22

Сведения об авторах

Бондаренко Екатерина Александровна, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0003-1530-9126
Черкесова Елена Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-2642-3402
Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Королева Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0003-3060-297X
Шестеренко Дарья Сергеевна, студентка VI курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0003-1950-9344

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Шилова Людмила Николаевна. E-mail: ludshilova@mail.ru

Для цитирования: Бондаренко Е.А., Черкесова Е.Г., Шилова Л.Н., Королева М.В., Шестеренко Д.С. Практические аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациента с анкилозирующим спондилитом. Медицинский алфавит. 2022; (15): 36–39. <https://doi.org/10.3366/7/2078-5631-2022-15-36-39>

About authors

Bondarenko Ekaterina A., assistant at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0003-1530-9126
Cherkessova Elena G., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0002-2642-3402
Shilova Ludmila N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Koroleva Marina V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0003-3060-297X
Shesterenko Daria S., 6th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0003-1950-9344

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Shilova Ludmila N. E-mail: ludshilova@mail.ru

For citation: Bondarenko E. A., Cherkessova E. G., Shilova L. N., Koroleva M. V., Shesterenko D. S. Practical aspects of biological drug therapy in ankylosing spondylitis patient. Medical alphabet. 2022; (15): 36–39. <https://doi.org/10.3366/2078-5631-2022-15-36-39>