

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Карпошина А.Ю.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению
анкилозирующего спондилита»**

Выполнил: врач-ординатор Веселов А.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Определение и диагностика АС
- Клиническая картина
- Дифдиагностика
- Лечение
- Список литературы.

Определение и диагностика

В настоящих КР под термином АС понимается нозологическая единица, которая соответствует модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984г.), вне зависимости от наличия или отсутствия внеаксиальных¹ или внескелетных² проявлений болезни и возраста пациентов. Соответственно, это регистрационные категории по МКБ-10 – М45 (Анкилозирующий спондилит) и М08.1 (Юношеский/анкилозирующий/ спондилит).

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое у ряда больных может протекать одновременно с поражением энтезов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите), что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов.

В последние годы в понимании патогенеза, классификации и лечения АС произошли существенные изменения. Это вызывает ряд сложностей для практического здравоохранения не только в России, но и в других странах. Поэтому, на переходной период (от старого понимания и номенклатуры до официального утверждения ВОЗ, новой классификации спондилоартритов) авторы РК решили выделить **раннюю (дорентгенологическую) стадию АС** (по терминологии ASAS – аксиальный спондилоартрит; регистрационная категория - М45).

Диагностика заболевания строится на основании анализа жалоб, анамнеза, имеющихся клинических и инструментально-графических признаков, с учетом классификационных критериев АС.

- Центральное место в клинической картине АС занимает поражение аксиального скелета³;
- Воспалительные поражения периферических суставов (артриты) и энтезов (энтезиты) часто встречаются и характерны для АС;
- При АС нередко развивается поражение других (помимо опорно-двигательного аппарата) органов, в первую очередь – увеиты (острый передний), псориаз, воспалительные заболевания кишечника, поражение сердца (аортит, нарушение проводящей системы) и почек;
- Для АС нет специфических диагностических лабораторных тестов;
- Нет существенных различий в клинической картине или рентгенографических изменениях между женщинами и мужчинами, страдающими АС, хотя частота, как самого заболевания, так и его тяжелых форм выше среди мужчин;
- АС не оказывает отрицательного влияния на фертильность, течение беременности и родов.

Клиническая картина

- Основными клиническими проявлениями поражения аксиального скелета являются: воспалительная боль в спине, нарастающее ограничение подвижности всех отделов позвоночника.

¹ Внеаксиальные поражения АС – патология опорно-двигательного аппарата, напрямую связанная с заболеванием; в первую очередь к ним относятся артриты и энтезиты.

² Внескелетные поражения при АС – патология других, помимо опорно-двигательного аппарата, органов и систем; в первую очередь к ним относятся поражения глаз (увеиты), кожи (псориаз), кишечника (воспалительные поражения) и сердца.

³ К поражению аксиального скелета относится не только патология самого позвоночника, но и таза, тазобедренных, плечевых и нижнечелюстных суставов.

- Внеаксиальные поражения АС – это патология опорно-двигательного аппарата, напрямую связанная с заболеванием - к ним относятся артриты и этезиты, и их производные - дактилиты.
- Внескелетные поражения, в виде увеитов, псориаза, воспалительных поражений кишечника и сердца встречаются от 10 до 40% больных АС.

Функциональные нарушения, которые возникают у больных АС, объективизируются при помощи индекса BASFI или метрологического индекса BASMI.

BASFI (Bath AS Functional Index – Басовский функциональный индекс АС)

Индекс BASFI рассчитывается как среднее значение суммы 10-ти показателей по ЧРШ и колеблется от 1 до 10. Функциональные нарушения считаются выраженными при счете BASFI > 4.

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index- Басовский метрологический индекс АС)- это комбинированный индекс для оценки подвижности в позвоночнике и функции тазобедренных суставов. Он представляет собой сумму из 5 стандартных измерений, выраженных в баллах. Результаты оцениваются с использованием 3-х балльной шкалы (0-отсутствие нарушений, 1 – умеренные нарушения, 2 – выраженные нарушения). Общее значение индекса - от 0 до 10.

Особенности определения активности при анкилозирующем спондилите

- Определение активности АС должно основываться на индексах BASDAI и ASDAS. Индекс BASDAI основан на самостоятельном заполнении опросника больными и отражает их субъективные ощущения (теоретической основой его разработки является концепция, согласно которой уровень боли является субъективным отражением активности АС). Однако данный индекс имеет свои недостатки, такие как субъективность оценки больным своего состояния, на которое активно влияет психо-эмоциональный фон, невозможность врачом проверить достоверность результатов и градация активности только на высокую и низкую. Комбинированный индекс ASDAS основан на сочетании субъективных ощущений пациента, и лабораторных показателей системного воспаления (СОЭ или С-РБ).

$$\text{Расчет индекса BASDAI} = \frac{\text{п.1} + \text{п.2} + \text{п.3} + \text{п.4} + (\text{п.5} + \text{п.6})/2}{5}$$

Если индекс BASDAI > 4, активность АС считается высокой.

ASDAS (AS Disease Activity Score – *счет активности болезни*)

В зависимости от используемого лабораторного маркера воспаления, имеется две версии индекса. Одна использует СРБ (определяемый высокочувствительным методом), а вторая – СОЭ (по Вестергрену).

ASDAS_{СРБ} является предпочтительным индексом, но ASDAS_{СОЭ} может быть использован в том случае, если исследование СРБ недоступно.

С-РБ измеряется в мг/л, СОЭ - в мм/час (по Вестергрену), остальные параметры – по шкале ЧРШ (0 – 10).

Градация активности АС по ASDAS:

- < 1,3 – низкая активность
- >1,3 < 2,1 – умеренная активность
- >2,1 < 3,5 - высокая активность
- > 3,5 – очень высокая активность

Динамика ASDAS ≥ 1,1 - значимое улучшение

Динамика ASDAS ≥ 2,0 – большое улучшение.

(программу расчета индекса ASDAS для установки на персональный компьютер можно скачать на официальном сайте ASAS - www.asas-group.org).

Поражение периферических суставов при АС проявляется болью, припухлостью и ограничением подвижности. При АС наличие боли и припухлости определяется в 44 суставах, представленных на схеме, без учета степени выраженности изменений каждого отдельного сустава:

Для оценки болезненности и припухлости энтезисов используют счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – маастрихтский счет энтезисов при АС) в котором Оцениваются 13 областей:

Градуировка степени болезненности не проводится, а просто суммируется число пораженных энтезисов. Учитываются (хотя и не влияет на общий счет энтезисов) болезненность и припухлость только при одной локализации – в области места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости, однако это изменение нельзя упускать, так как оно имеет определенную важность для оценки эффективности терапии.

В настоящее время диагноз АС считается ранним, если он выставлен на «дорентгенологической» стадии заболевания, т.е. если отсутствует достоверный СИ на рентгенограммах (2-ая и более стадия по Келлгрону), либо если он выставлен в течение первых двух лет от начала клинической картины (которую можно соотнести с дебютом болезни).

Учитывая неэффективность имеющихся критериев АС для ранней диагностики болезни, составители настоящих КР посчитали необходимым их модифицировать. На основании анализа классификационных критериев ASAS для аксиального спондилоартрита (2009) группа экспертов адаптировала известные модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984г.) и создала «российскую версию модифицированных Нью-Йоркских критериев АС». Этот вариант предлагается использовать для диагностики заболевания в клинической практике.

Вопросы скрининга АС не разработаны. Специфических биомаркеров/системы маркеров для быстрого выявления заболевания в настоящее время не существует. Однако реорганизация системы оказания медицинской помощи пациентам с болями в спине позволит резко сократить сроки установления диагноза. Для этого:

1. Всех больных с болями в спине первично должны осматривать терапевты (врачи общей практики, семейные врачи);
2. При выявлении воспалительной боли в спине (см. соответствующую главу) или сопутствующего припухания сустава/суставов или ахилло-бурсита пациенты должны направляться на консультацию ревматолога.

Рентгенодиагностика

- Рентгенография является основным методом выявления структурных изменений в КПС (сacroилиит) и позвоночнике (квадратизация позвонков, поражение Романуса (эрозии, остеосклероз или «сияющие углы»), синдесмофиты)
- Выявление достоверного сacroилиита (2 стадия и выше) является одним из альтернативных визуализационных критериев диагноза АС;

У детей и подростков рентгенологическая оценка поражения осевого скелета представляет значительные трудности из-за

незавершенности процессов окостенения скелета. На рентгенограммах таза в детском возрасте суставные поверхности интактных КПС могут выглядеть недостаточно ровными и четкими, часто их щели имеют неравномерную ширину, что может быть ошибочно интерпретировано как проявления СИ. Вместе с тем, даже при значительной выраженности ростковых зон могут выявляться бесспорные рентгенологические изменения КПС, например выраженный остеосклероз с так называемым, феноменом «псевдорасширения» суставной щели или выраженные эрозии с элементами анкилозирования, соответствующие 3-4 стадии по Kellgren.

КТ-диагностика

- КТ имеет вспомогательную роль в диагностике АС.

МРТ-диагностика

- МРТ необходимо использовать для диагностики сакроилиита и спондилита при АС у взрослых, выявления локальной активности болезни и наблюдения за эффективностью лечения.
- Для диагностики СИ при АС основное значение имеет выявляемый при МР исследовании отек костного мозга (ОКМ) в прилежащих к суставу костях - «достоверный сакроилиит». Наличие только синовиита КПС, капсулита или энтезита без субхондрального отека костного мозга/остеита согласуется с диагнозом активного сакроилиита, но не является достаточным для его постановки;
- Если присутствует только один сигнал (*воспалительные изменения только в одной области*) он должен определяться, как минимум, на двух срезах. Если выявляется более чем два сигнала на одном срезе, одного среза может быть достаточно для подтверждения определенного СИ.
- ОКМ – выглядит как гиперинтенсивный сигнал на МР-томограммах в STIR–режиме и режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (fat-saturated) с контрастным усилением; в T1-взвешенном режиме ОКМ выглядит как гипоинтенсивный сигнал. Чем сильнее гиперинтенсивный сигнал, тем с большей вероятностью он отражает активное воспаление (*интенсивность гиперинтенсивного сигнала аналогична таковому у кровеносных сосудов или ликвора*). Пораженные области костного мозга при СПА обычно расположены периартикулярно;
- ОКМ является характерным для активного сакроилиита, но может обнаруживаться и при другой патологии КПС и костей таза (инфекционный сакроилиит, заболевания крови);
- При отсутствии СИ на рентгенографии, МРТ является методом выбора для диагностики сакроилиита;

Клиническая классификация анкилозирующего спондилита

Признак	Градации
Стадия болезни	1 (дорентгенологическая) 2 (развернутая) 3 (поздняя)
Активность болезни	Низкая Умеренная Высокая Очень высокая
Внеаксиальные проявления	Артрит (отдельно отмечается коксит) Энтезит Дактилит

Внескелетные проявления	Увеит Воспалительные заболевания кишечника (<i>болезнь Крона, язвенный колит</i>) Псориаз IgA- нефропатия Нарушение проводящей системы сердца Аортит
Внескелетные проявления	Увеит Воспалительные заболевания кишечника (<i>болезнь Крона, язвенный колит</i>) Псориаз IgA- нефропатия Нарушение проводящей системы сердца Аортит
Дополнительная иммуногенетическая характеристика	HLAB27(+) HLAB27(-)
Осложнения	Амилоидоз Остеопороз Атеросклероз Нарушение ритма сердца Аортальный порок сердца Перелом синдесмофитов Подвывих атланта-аксиального сустава Анкилоз височно-нижнечелюстных суставов Шейно-грудной кифоз (расстояние затылок стена) Нарушение функции тазобедренных суставов Контрактура периферического сустава
Функциональный класс	1 2 3 4

Дифференциальная диагностика

Боль в спине – симптом, часто встречающийся в клинической практике, который может выявляться при более чем восьмидесяти нозологических формах. Наиболее часто она встречается при миофасциальном синдроме и дегенеративных поражениях позвоночника. Для дифференциальной диагностики основное значение имеет ритм болевых ощущений (*воспалительный*), наличие и длительность утренней скованности (*более 30 минут*) и особенности ограничения движений в позвоночнике (*характерно появление или наличие ограничения в сагиттальной плоскости*). Определенное значение могут иметь также величина СОЭ и содержание СРБ а также характерная рентгенологическая картина поражения костно-суставного аппарата.

При дифференциальной диагностике с инфекционными спондилитом, спондилодисцитом и сакроилиитом основное значение имеют данные томографического исследования, при котором воспалительные изменения пересекают анатомические границы КПС или тела позвонка с формированием «натечников» в прилежащих к костям мягких тканях.

Рентгенологические проявления АС необходимо дифференцировать с рентгенологическими изменениями при болезни Педжета (деформирующий илеит) и

болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреозе, аксиальной остеомалиции, флюорозе, врожденном или приобретенном кифосколиозе, конденсирующем илиите. Однако во всех выше перечисленных случаях сочетание клинической картины и данных рентгенологического (или МРТ) исследования не удовлетворяют критериям диагноза АС.

У детей и подростков АС могут имитировать болезнь Шейермана-Мау (юношеский кифоз) или другие врожденные аномалии развития позвоночника, отличающиеся характерными рентгенологическими изменениями.

Нефармакологические методы лечения анкилозирующего спондилита

Основные положения по немедикаментозным методам лечения

- Среди нефармакологических методов лечения АС основное место занимают образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (лечебная физкультура) /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 повседневного клинического использования.

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 (НПВП);
- Анальгетики;
- Глюкокортикоиды (ГК);
- Базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (иФНОα).

Нестероидные противовоспалительные препараты	
● АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения иФНОα.	В
● НПВП являются препаратами первой линии у больных АС	В
● НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания	А
● У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной	А
● Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет	В
● При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек	А

Анальгетики	
● Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и/или плохо переносится	D
Глюкокортикоиды	
● Системное применение ГК (в таблетках) как при аксиальной форме АС, так и при наличии периферического артрита(ов) не рекомендуется	D
● При периферическом артрите, сакроилиите и энтезитах можно использовать локальное введение ГК	D
● Местное лечение ГК эффективно при увеите	B
Базисные противовоспалительные препараты	
● Для лечения АС только с поражением аксиального скелета не рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов, таких как сульфасалазин, метотрексат или лефлюномид	C
● У пациентов с периферическим артритом рекомендуется лечение сульфасалазином (в дозе до 3 гр. в сутки). Эффективность оценивается в течение 3 месяцев	B
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНОα) и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)	
● При таких основных клинических проявлениях АС как боль, скованность, периферические артриты и энтезиты эффективность всех разрешенных к использованию иФНОα (<i>инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб</i>) практически одинакова	A
● Терапия иФНОα должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП при аксиальном варианте, и сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите	B
● При аксиальном варианте АС не обязательно назначение базисной терапии перед назначением терапии иФНОα и одновременно с ней	B
● При назначении терапии иФНОα следует учитывать наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата.	B
● При потере эффективности одного из иФНОα (<i>вторичная неэффективность</i>) целесообразно назначение другого иФНОα	B
● При АС нет доказательств эффективности других ГИБП, кроме иФНОα	B
● Доказано, что эффективность терапии иФНО-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 (<i>инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб</i>)	A
● Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при рентгенологически выявляемом полном анкилозе позвоночника	B

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

1. При высокой активности болезни (BASDAI > 4 или ASDAS > 2,1)

и

при резистентности (или непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом не менее 4-х недель; у больных с периферическим артритом при резистентности (или непереносимости) к терапии сульфасалазином в дозе не менее 2гр в течение не менее чем 3-х месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее 2-х).

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 быстро прогрессирующего коксита, без учета активности болезни.

- Перед назначением иФНОα обязательным является скрининг на туберкулез (проба Манту или Диаскин-тест (квантифероновый тест) и рентгенография легких) и повторение его раз в 6 месяцев на фоне терапии /D/.

Другие лекарственные средства.

Миорелаксанты

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

Бисфосфонаты

- Эффективность бисфосфонатов при лечении АС не доказана /B/, поэтому в настоящее время не рекомендуется.

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.

Основные фармакологические препараты, используемые в терапии ювенильного АС

Фармакологические группы препаратов	МНН препарата	Наличие зарегистрированного показания для детей до 18 лет (возраст)	Расчетная доза, режим приема
НПВП	ибупрофен	Да (с 6 мес.)	30-40 мг/кг/с в 3-4 приема
	индометацин	Да (не ограничен)	2-2,5 мг/кг
	нимесулид	Да (с 2 лет)	5 мг/кг/с в 2-3 приема
	диклофенак	Да (кроме ретард-форм, с 6 лет)	2-3 мг/кг/с в 2-3 приема
	мелоксикам	Да (с 12 лет)	0,15-0,25 мг/кг/с в 1-2 приема
	напроксен	Да (с 6 лет)	10 мг/кг в 2 приема

	коксибы	нет	-
	ацеклофенак	нет	-
БПВП	метотрексат	Да (не ограничен)	10-15 мг/м ² / в неделю
	сульфасалазин	Да (не ограничен)	30-40 мг/кг/с
	лефлуномид	Нет	0,3-0,6 мг/кг/с
ГИБП (ФНО-ингибиторы)	инфликсимаб	Нет	3-6 мг/кг в/в 0; 2-я, 6-я нед.; далее каждые 8 недель
	этанерцепт	Да (с 4 лет)	0,4 мг/кг подкожно 2 раза в неделю
	Адалимумаб	Да (с 13 лет)	При массе тела ≥ 30 кг – 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели (24 мг/м ²)
	Голимумаб	нет	50 мг в месяц п/к

Мониторинг заболевания

Поскольку течение АС различно у разных пациентов и у одного пациента в разные периоды жизни, частота осмотров пациентов должна быть индивидуальной и зависеть от течения болезни, тяжести и проводимой терапии.

Наблюдение за пациентами должно включать следующие показатели:

- анамнез за истекший период наблюдения,
- клинические параметры (боль, функция позвоночника и суставов),
- лабораторные тесты (СОФ, СРП),
- данные визуализационных исследований (МРТ, УЗИ, рентгенография)

Важно! Рентгенографию таза, если уже выявлен достоверный СИ, не следует систематически повторять так как, его динамика не имеет значения для течения и лечения АС. При поражении тазобедренных суставов исходно и в динамике рентгенограммы таза проводятся не чаще 1 раз год.

Рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции проводятся исходно для оценки структурных изменений и в динамике не чаще 1 раза в 2 года, так как структурные изменения развиваются медленно и существенные различия раньше этого срока найти сложно.

Рекомендации по срокам мониторингования основных показателей в зависимости от вида терапии

Вид терапии	СОЭ, С-РБ	БАК, ОАК, ОАМ	Изменение позвоночных индексов	ЭКГ, ЭхоКГ	МРТ позвоночника
Исходно	+	+	+	+	+
НПВП	Через 1 мес., затем каждые 3 мес.	Через 1 мес., затем каждые 3 мес.	Через 1 мес., затем каждые 12 мес.	По показаниям	Через 3-12 мес.
Сульфасалазин	Через 1 мес., затем каждые 3 мес.	Через 1 мес., затем каждые 3 мес.	Через 1 мес., затем каждые 12 мес.	По показаниям	
иФНОα	Через 2 недели, затем каждые 2-3 мес.	Через 2 недели, затем каждые 2-3 мес.	Через 2 недели, затем каждые 12 мес.	По показаниям	Через 3-12 мес.
БАК - биохимический анализ крови; ОАК - общий анализ крови; ОАМ - общий анализ мочи					

Список литературы:

1. Antie D. Nevralgia and the diseases that resemble it. London: Borenstein, 2015.
2. Dejerine J. with the collaboration of Mrs Dejerine-Klümper, Anatomie des centres nerveux. 2 vol. Paris: Rueff, 2012 ;720 p.
3. Клионер И.Л. Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. М.: Медгиз, 2012;151 с.
4. Бехтерев В.М. Одервенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания. 2014;36:899–903.
5. Marie P. Sur la Spondylose rhizomelique. Rev med 2012;18:285.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) 2013г