

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ (БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА)

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Анкилозирующий спондилит

2. Код протокола:

3. Коды по МКБ-10:

M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит

M45 Анкилозирующий спондилит

M48.1 Анкилозирующий гиперостоз Форестье.

M 46.8 Недифференцированная спондилоартропатия

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АС – анкилозирующий спондилит

АЦЦП – антитела к циклическому иммунопептиду

АСЛ-0 – антистрептолизин-О

АНФ – антинуклеарный фактор

ББ – Болезнь Бехтерева

ГК – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитнорезонансная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФНС – функциональная недостаточность суставов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

5. Определение: Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, нередко также периферических суставов и энтезисов, а в ряде случаев глаз и корня аорты.

6. Дата разработки протокола: 2013 год

7. Категория пациентов: больные с АС

8. Пользователи протокола: врачи ревматологи, терапевты, врачи общей практики.

9. Указание на отсутствие конфликта интересов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация:

По течению заболевания:

1. Медленно прогрессирующее, при котором позвоночник и суставы поражаются медленно, постепенно, в течение многих лет, и медленно прогрессирующее течение с периодами

обострения; медленно прогрессирующее с периодами обострения. При этих вариантах течения ББ выраженная функциональная недостаточность суставов и позвоночника обычно наступает через 10-20 лет.

2. Быстро прогрессирующее — за короткий срок приводит к полному анкилозу. Быстро прогрессирующее течение болезни Бехтерева проявляется выраженным болевым синдромом, полиартритом, атрофией мышц, похуданием, высокими лабораторными показателями активности воспалительного процесса, быстрым развитием кифоза и анкилозов;
3. Септический вариант характеризуется острым началом с лихорадкой гектического характера, ознобами, проливными потами, ранним появлением висцеральных поражений. Такой вариант представляет особые сложности для диагностики. В данной ситуации необходимо прежде всего исключить инфекционный эндокардит, сепсис, острую ревматическую лихорадку. Однако если после лихорадочного синдрома и интоксикации появляются артриты, скованность в позвоночнике, то можно заподозрить болезнь Бехтерева.

Стадии АС:

I — начальная, или ранняя: умеренное ограничение движений в позвоночнике или в пораженных суставах; рентгенологические изменения могут отсутствовать либо определяются нечеткость или неровность поверхности крестцово-подвздошных сочленений, очаги субхондрального остеосклероза, расширение суставных щелей;

II — умеренное ограничение движений в позвоночнике или периферических суставах, сужение щелей крестцово-подвздошных сочленений или их частичное анкилозирование, сужение межпозвоночных суставных щелей или признаки анкилоза суставов позвоночника;

III — поздняя: значительное ограничение движений в позвоночнике или крупных суставах вследствие их анкилозирования, костный анкилоз крестцово-подвздошных сочленений, межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов с наличием оссификации связочного аппарата.

Рентгенологическая стадия сакроилеита устанавливается по классификации Kellgren:

0 стадия — отсутствие изменений;

I стадия — подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений);

II стадия — минимальные изменения (небольшие, локальные области эрозий или склероза при отсутствии сужения щели);

III стадия — безусловные изменения: умеренный или значительный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом;

IV стадия — далеко зашедшие изменения (полный анкилоз).

Степень активности воспаления:

I — минимальная: небольшая скованность и боли в позвоночнике и суставах конечностей по утрам, СОЭ до 20 мм ч, СРБ 6-12 мкмоль/л;

II — умеренная: постоянные боли в позвоночнике и суставах, утренняя скованность — несколько часов, СОЭ до 40 мм ч, СРБ 12-24 мкмоль/л;

III — высокая: сильные постоянные боли в позвоночнике и суставах, скованность в течение всего дня, экссудативные изменения в суставах, субфебрильная температура, висцеральные проявления. СОЭ более 40 мм ч, СРБ > 24 мкмоль/л.

Висцеральные поражения, если таковые имеются.

Степень функциональной недостаточности суставов (ФНС):

I — изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов;

II — значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, вследствие чего больной вынужден менять профессию (третья группа инвалидности);

III — анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, вызывающий полную потерю трудоспособности (вторая группа инвалидности) либо невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Опросник для определения индекса BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно.

Для ответа на каждый вопрос предлагается 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала (левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, правая крайняя точка соответствует крайней степени выраженности признака; для последнего вопроса о длительности скованности - 2 ч и более). Пациент должен ответить на каждый из приведённых ниже вопросов, выразив свой ответ чёрточкой, пересекающей 10-сантиметровую линию в избранном им месте.

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?
2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?
3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?
4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?
5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?
6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

Врач с помощью линейки измеряет длину отмеченных отрезков линий, вычисляет сумму и среднюю величину. Величина индекса BASDAI, превышающая 4, свидетельствует о высокой активности заболевания.

- Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) содержит 10 аналоговых шкал, связанных с оценкой повседневной активности.
- Индекс DFI (Dougados Functional Index) состоит из 20 ответов на вопросы, касающиеся повседневной активности.
- Исследование индексов в динамике имеет значение для оценки эффективности лечения АС

11. Показания к госпитализации:

- Подтверждение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор иммуносупрессивной терапии.
- Некупирующееся в амбулаторных условиях обострение АС.
- Развитие осложнений.

12. Диагностические критерии: Для установления диагноза АС применяются модифицированные Нью-Йоркские критерии и классификационные критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НЬЮ-ЙОРКСКИЕ КРИТЕРИИ

• Клинические признаки

1. Боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое.
2. Ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости.
3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста).

• Рентгенологические признаки

1. Двухсторонний сакроилеит (стадии 2-4).
2. Односторонний сакроилеит (стадии 3-4).

Примечание. К стадии 1 сакроилеита относят подозрения на наличие изменений, ко 2-й — наличие эрозий и склероза, к 3-й - наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, к 4-й — полный анкилоз.

Диагноз считается достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим. Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность — 98%.

Указанные критерии, основанные на клинико-рентгенологических признаках, не позволяют установить диагноз АС в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов выявляются, как правило, только через много месяцев после начала заболевания.

На ранних стадиях АС, особенно если на первый план в клинической картине выходит поражение суставов, бывает необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями суставов. С этой целью могут быть использованы классификационные критерии спондилоартритов, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ СПОНДИЛОАРТРИТОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ

• Большие критерии

1. Боль в позвоночнике воспалительного характера.
2. Синовит (наличие в прошлом или в настоящее время несимметричного артрита или артрита преимущественно суставов нижних конечностей).

• Малые критерии

1. Семейные случаи заболевания (наличие у родственников первой или второй степени родства одного из следующих заболеваний: анкилозирующий спондилит, псориаз, реактивный артрит, острый увеит, неспецифический язвенный колит или болезнь Крона).
2. Псориаз (наличие в прошлом или в настоящее время псориаза, диагноз которого установлен врачом).
3. Воспалительные заболевания кишечника (наличие в прошлом или в настоящее время болезни Крона или неспецифического язвенного колита, диагноз которых установлен врачом и подтверждён при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании).
4. Перемещающаяся боль в ягодичных областях (наличие в прошлом или в настоящее время альтернирующих болей в ягодичных областях).
5. Энтезопатии (наличие в прошлом или в настоящее время боли или болезненности в области прикрепления ахиллового сухожилия или подошвенного апоневроза).
6. Острая диарея (эпизод диареи в течение 1 мес до развития артрита).
7. Уретрит (негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес до развития артрита).
8. Сакроилеит (двухсторонний — при наличии 2-4-й стадий, односторонний — при наличии 3-4-й стадий).

Заболевание может быть классифицировано как спондилоартрит при наличии любого большого и хотя бы одного малого критерия. Чувствительность и специфичность этих критериев составляет 87%.

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Алгоритм ранней диагностики применяют при целенаправленном обследовании пациентов молодого возраста, у которых отмечаются боли в нижней части спины воспалительного ритма.

◆ Воспалительный характер болей устанавливается в том случае, если имеются любые 4 из 5 следующих признаков:

- возраст начала болей менее 45 лет,
- постепенное начало болевых ощущений,
- длительность болей не менее 3 мес,
- наличие утренней скованности,
- уменьшение болей после упражнений.

Наличие любых 4 из этих 5 признаков позволяет заподозрить воспалительный характер заболевания позвоночника.

◆ Расспрос и обследование в отношении признаков, характерных для спондилоартритов (в том числе в анамнезе):

- боли в пятках (энтезит),
- дактилит (воспаление сухожилий пальца стопы или кисти с диффузным отёком и гиперемией, «палец в виде сосиски»),
- увеит,
- случаи спондилоартритов в семье,
- перемежающиеся боли в ягодицах, псориаз,
- асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей.

При обнаружении у пациента с воспалительными болями в спине по крайней мере 3 из этих признаков, вероятность АС составляет 80—95%. Если же находят только 1—2 признака, вероятность АС меньше (35-70%), в связи с чем целесообразно определение HLA-B27.

- При обнаружении HLA-B27 диагноз АС можно считать обоснованным (вероятность около 90%), а при отсутствии HLA-B27 — маловероятным.
- При отсутствии клинических признаков спондилоартритов у пациентов с воспалительными болями в спине также показано исследование HLA-B27; отрицательный результат позволяет отвергнуть предположение об АС.
- Выявление HLA B27 (вероятность АС в этом случае составляет 59%) указывает на целесообразность проведения МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Обнаружение признаков сакроилеита с помощью этого метода увеличивает вероятность АС до 80-95%, а их отсутствие резко снижает (до менее 15%) такую вероятность.

12.1. Жалобы и анамнез:

- Постепенно нарастающая по интенсивности боль и скованность с нечёткой локализацией в нижней части спины, ягодицах или грудной клетке, обычно односторонние и периодические, иногда острые, усиливаются при кашле, резких поворотах туловища, наклонах. Отличительная особенность болей и скованности — их воспалительный характер (т.е. усиление в покое, в ночное время и ранние утренние часы, а также уменьшение при физической нагрузке).
- Ощущение скованности и болей в мышцах и в местах прикрепления связок.
- «Корешковые» боли, но без неврологических нарушений, характерных для радикулита.
- Очень редко (в первую очередь у детей) заболевание начинается с периферического моноолигоартрита коленных суставов или с энтезитов (ахиллодиния, подошвенный фасциит) с характерными болями в пятках при ходьбе.
- Иногда (особенно при ювенильном спондилоартрите) превалирует двустороннее поражение плечевых и тазобедренных, реже грудино-ключичных суставов.
- Иногда заболевание начинается с острого переднего увеита, а типичное поражение суставов присоединяется через несколько месяцев или лет.

12.2 Физикальное обследование:

ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА

- Наиболее постоянными клиническими признаками являются боли в нижней части спины (поясничная область, область крестца, таза) воспалительного характера, скованность (уменьшается при движении) и нарушения функции позвоночника (во всех направлениях); иногда могут преобладать боли в области крестца и ягодиц (сакроилеит), иррадиирующие в поясницу и проксимальные отделы бёдер.
- Типичен восходящий характер поражения позвоночника. Скорость распространения болей и ограничений движений на грудной и шейный отделы различна. В большинстве случаев это происходит медленно, в течение нескольких лет.
- Со временем формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и, что особенно неблагоприятно, кифотические (сгибательные) деформации грудного («поза просителя») и шейного отдела.
- Неврологические симптомы нехарактерны; иногда, как правило, на поздних стадиях заболевания могут развиваться признаки шейной миелопатии вследствие атланто-аксиального подвывиха или проявления, характерные для синдрома конского хвоста.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СУСТАВОВ

- Наиболее постоянно, но клинически малозаметно поражаются суставы осевого скелета; крестцово-подвздошное сочленение (практически у всех больных), суставы грудины, лонное сочленение, а также грудино-рёберные, грудино-ключичные и рёберно-позвоночные суставы.
- Реже, преимущественно у детей и подростков, отмечается артрит суставов конечностей.
- Особенности поражения суставов при АС такие же, как при всех спондилоартритах:
 - ◆ преимущественное вовлечение крупных и средних суставов нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные);
 - ◆ моно- и олигоартрит;
 - ◆ возможен артрит отдельных суставов пальцев стоп;
 - ◆ среди других суставов относительно часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы.
- Артрит чаще кратковременен, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания.

ПОРАЖЕНИЕ ЭНТЕЗИСОВ

- Характерно воспаление энтезисов (энтезит) различной локализации, что проявляется болями в покое и при движениях, а иногда (в случае наиболее типичного поражения ахиллова сухожилия) и припухлостью.

- Чаще других поражаются энтезисы в области позвоночника, пяток (места прикреплений пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза) и больших вертелов бедренных костей.

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Конституциональные проявления (субфебрилитет, лимфоаденопатия, снижение массы тела, общая слабость) развиваются редко, обычно у детей.

- Наиболее частым системным проявлением является острый передний увеит (иридоциклит), как правило, односторонний, рецидивирующий, проявляется болями, фотофобией, нарушениями зрения, иногда предшествует поражению суставов,

- Аортит (поражение восходящей аорты, преимущественно её корня), поражение створок аортального клапана (с развитием его недостаточности), мембранозной части межжелудочковой перегородки (с нарушениями атриовентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости) и основания передней митральной створки (с развитием небольшой недостаточности митрального клапана). Значительно чаще выявляются клинически бессимптомные эхокардиографические изменения: утолщение в виде гребня в основании передней митральной створки, расширение и утолщение корня аорты и утолщение створок аортального клапана

- Фиброз верхушек лёгких и поражение почек (IgA-нефропатия).

- Амилоидоз с преимущественным поражением почек и кишечника (как правило, через много лет после начала болезни).

12.3 Лабораторные исследования:

- Специфические лабораторные показатели отсутствуют.

- Нередко отмечают увеличение СОЭ, СРБ и уровня IgA в крови, анемию и тромбоцитоз (не имеют существенного значения для оценки степени активности болезни, за исключением СРБ).

- РФ и АНФ не обнаруживаются.

- Увеличение титра АСЛ-0 (антистрептолизин) наблюдается у трети больных ревматизмом, инфекционно-аллергическим полиартритом.

- Определение антител IgG к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)

- HLA-B27 экспрессируется у 90-95% пациентов; вследствие относительно высокой частоты экспрессии этого гена у здоровых лиц (в России – около 10%) самостоятельного диагностического значения определение этого «маркера» не имеет; его определение может иметь определённое значение для ранней диагностики АС у молодых мужчин, у которых имеются определённые клинические предпосылки подозревать это заболевание (например, характерные боли в позвоночнике, семейный анамнез), но явные рентгенологические признаки сакроилеита отсутствуют; поскольку носительство HLA-B27 коррелирует с более тяжёлым течением заболевания, его выявление может быть полезным для прогнозирования течения заболевания.

12.4 Инструментальные исследования:

- Рентгенография суставов. Поскольку первые изменения всегда формируются в области крестцово-подвздошных сочленений, в случае подозрения на АС в обязательном порядке выполняется рентгенограмма таза в переднезадней проекции, захватывающая все кости таза и тазобедренные суставы. Ранний признак сакроилеита — сочетание участков расширения суставной щели и распространённого субхондрального остеосклероза, как со стороны крестца, так и подвздошной кости; очаговое, а затем полное анкилозирование крестцово-подвздошных сочленений, а также сужение щелей этих суставов являются поздними признаками сакроилеита. В первые годы сакроилеит может быть односторонним и несимметричным, но в дальнейшем обычно отмечаются двухсторонние и симметричные изменения. Изменения в позвоночнике обычно выявляются спустя несколько месяцев или лет от начала болезни:

- 1) на относительно ранних стадиях у ряда больных могут быть обнаружены признаки переднего спондилита в поясничном отделе: деструкция в области передних углов тел позвонков, приводящая к сглаживанию или исчезновению вогнутого в норме бокового контура, неровность этого контура, участки остеосклероза;

2) к числу поздних изменений относят синдесмофиты: линейные зоны оссификации наружных частей фиброзных дисков, обычно не выходящие за контур тел позвонков (первые синдесмофиты обычно появляются на границе поясничного и грудного отделов), окостенение межостистых и жёлтых связок, а также анкилоз дугоотростчатых суставов с оссификацией их капсул;

3) распространённая оссификация указанных структур создаёт картину «бамбуковой палки»;

4) могут также возникать очаговые или распространённые изменения в области контакта межпозвонкового хряща и тела позвонка (спондилодисцит), изменения суставов между рёбрами и позвонками, остеопороз.

- Магнитно-резонансная томография с «контрастированием» гадолинием используется для диагностики сакроилеита и поражения позвоночника на ранних стадиях, а также в детском и подростковом возрасте.
- Рентгеновская компьютерная томография показана у пациентов с относительно большой давностью клинических проявлений при отсутствии достоверных признаков сакроилеита.
- Ультрасонография — чувствительный метод выявления энтезопатии.
- Костная денситометрия применяется для ранней диагностики остеопороза.

12.5 Показания к консультации специалистов:

- Инструктор по лечебной физкультуре.
- Окулист — развитие увеита.
- Кардиолог — развитие недостаточности аортального клапана или нарушений атриовентрикулярной проводимости.
- Ортопед - значительное нарушение функции тазобедренных суставов, выраженный кифоз.

12.6. Дифференциальный диагноз:

• АС необходимо отличать от мышечно-скелетных болей в нижней части спины невоспалительного генеза. Дифференциально-диагностическое значение придаётся ритму болевых ощущений, утренней скованности, особенности ограничений движений в позвоночнике. При невоспалительном поражении позвоночника боли обычно усиливаются от движений, утренняя скованность отсутствует либо кратковременна, движения ограничиваются чаще только в одной плоскости. Существенное значение имеют также рентгенологическая картина крестцово-подвздошных суставов и величина СОЭ и СРБ, данные неврологического обследования (при АС изменений обычно не находят), а в ряде случаев также результаты КТ позвоночника.

- У детей и подростков АС может имитировать болезнь Шейермана—Мау (юношеский кифоз) или другие врождённые аномалии позвоночника, отличающиеся характерными рентгенологическими изменениями. Нужно принимать во внимание, что при ювенильном АС поражение позвоночного столба до 15-16-летнего возраста наблюдается редко.
- Иногда АС приходится отграничивать от инфекционного спондилита и спондилодисцита. Основное значение в этих случаях имеют томографические исследования позвоночника (выявление «натёчников» в околопозвоночных мягких тканях), поиск туберкулёза и других бактериальных инфекций.
- АС могут напоминать отдельные клинические и рентгенологические проявления болезни Педжета (деформирующий остеоит), болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреоза, аксиальной остеомаляции, флюороза, врождённого или приобретённого кифосколиоза, пирофосфатной артропатии, охроноза, конденсирующего илеита. Во всех этих случаях не отмечается указанных выше критериев диагноза АС, а рентгенологические изменения, как правило, лишь напоминают, но не идентичны изменениям, наблюдающимся при АС.

13. Перечень основных диагностических мероприятий:

Необходимый объем обследований перед плановой госпитализацией:

1. ОАК
2. Биохимический анализ крови (креатинин, общий белок, K⁺, Na⁺, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, глюкоза, общий холестерин, глюкоза, СРБ, РФ, по показаниям сывороточное железо)

3. Микрореакция
4. ОАМ
5. АЦЦП - Определение IgG антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (anti-ССР)
6. Генетический фактор- HLA-B27(по возможности)
7. При первичном установлении диагноза – ПЦР на ИППП (хламидии, гонорею, трихомонады), при положительном результате требуется предварительная санация очага инфекции до госпитализации
8. Флюорография
9. ЭКГ, ЭХО-КГ
10. Рентгенография сакроилеальных сочленений и тазобедренных суставов – ежегодно
11. Консультация гинеколога/уролога, по показаниям – окулист, травматолог-ортопед, кардиолог, невропатолог

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Суточная протеинурия
2. ЭХО-КГ
3. УЗИ ОБП, почек
4. ФГДС
5. КТ костей таза (по показаниям)
6. Консультация невропатолог, окулиста, ортопеда, инструктора по ЛФК.

Перечень основных диагностических мероприятий в стационаре

1. ОАК развернутый с тромбоцитами
2. Коагулограмма
3. СРБ, РФ, фибриноген, белковые фракции, креатинин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба
4. ЭхоКГ
5. УЗИ ОБП + почек
6. Р-графия т/б суставов с захватом илеосакральных областей

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в стационаре

1. ФГДС
2. Р-графия других отделов позвоночника – по показаниям
3. ПЦР на ИППП (хламидии) – по показаниям
4. Консультация узких специалистов (окулист, уролог, невропатолог) – по показаниям

14. Цели лечения:

- Уменьшение выраженности боли в позвоночнике, периферических суставах и энтезисах, поддержание подвижности позвоночника.
- Купирование увеита.
- Возможность замедления прогрессирования болезни не доказана.

15. Тактика лечения:

15.1 Немедикаментозное лечение:

- Ежедневное выполнение пациентом специальных физических упражнений. Один или два раза в день в течение 30 мин должны проводиться дыхательная гимнастика и упражнения, направленные на поддержание достаточной амплитуды движений позвоночника (с акцентом на разгибательные движения), крупных суставов, а также на укрепление мышц спины.
- При небольшой активности АС показан регулярный массаж мышц спины и бальнеотерапия.

15.2 Медикаментозное лечение:

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Назначают с целью уменьшения болей и скованности в позвоночнике всем пациентам.
- Эффективность доказана в плацебо-контролируемых исследованиях.
- Традиционно наиболее эффективными считаются индометацин, диклофенак и ацеклофенак, мелоксикам хотя в сравнительных контролируемых исследованиях их преимущества в анальгетическом отношении над другими НПВП не установлены.

- В начале лечения обычно применяется максимальная суточная доза каждого препарата.
- Рекомендуются распределять приём НПВП в течение суток с учётом индивидуальных особенностей ритма болей и скованности пациента. Нередко требуется отдельный приём препарата на ночь.
- Противоболевой эффект реализуется в течение 1-2 нед; для оценки переносимости избранного препарата требуется около 1 мес. В случае эффективности и хорошей переносимости НПВП применяют длительно.
- Длительность приёма НПВП у каждого пациента определяется индивидуально. В случае стойкого уменьшения болей со стороны позвоночника возможны уменьшение дозы и отмена НПВП (если болевой синдром не усиливается). Развивающееся обострение является показанием для возобновления этой терапии.
- При недостаточной эффективности избранного препарата (в полной дозе) показан переход на другой препарат из этой же группы.
- В случае плохой переносимости или наличия факторов риска поражения ЖКТ целесообразно назначение препаратов из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам).
- Предварительные результаты свидетельствуют о том, что постоянный длительный приём НПВП (целекоксиб) замедляет прогрессирование поражения позвоночника при АС в большей степени, чем при назначении НПВП «по требованию».

АНТИДЕПРЕССАНТЫ. При нарушении сна, обусловленного болевым синдромом, рекомендован amitriptiline (30 мг/сутки).

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Локальное введение ГК используют при периферическом артрите и энтезитах, а также в область крестцово-подвздошных сочленений.
- Системное применение ГК считают неэффективным (в отношении симптомов поражения позвоночника и артрита периферических суставов). Их кратковременное применение может быть показано только в случае таких системных проявлений АС, как высокая лихорадка и увеит (при отсутствии эффекта местной терапии) или при IgA-нефропатии.
- У больных с высокой активностью АС, выраженными болями в позвоночнике, плохо «отвечающими» на НПВП, может быть получен быстрый и выраженный эффект на фоне пульстерапии метилпреднизолоном (в/в введение 1000 мг в течение 3 последовательных дней). Переносимость этого метода лечения удовлетворительная, серьёзные побочные действия редки. Однако, как правило, эффект неустойчив, его длительность редко превышает 4 нед.
- При развитии острого переднего увеита должно проводиться безотлагательное местное лечение ГК и средствами, расширяющими зрачок (под контролем окулиста).

СУЛЬФАСАЛАЗИН

- Показан при недостаточной эффективности симптоматической терапии и стойком сохранении высокой активности заболевания (особенно при наличии упорного воспаления периферических суставов и энтезисов). По данным мета-анализа 5 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, сульфасалазин достоверно превосходит плацебо по влиянию на такие показатели, как боль, скованность, общее самочувствие, величина СОЭ и IgA, но не оказывает существенного влияния на функцию позвоночника.
- Применяют в суточной дозе 2-3 г в течение не менее 3-4 мес, при наличии эффекта лечение продолжают (в той же суточной дозе) длительно,
- Эффективен в отношении часто рецидивирующего увеита у больных спондилоартритами,
- Производные 5-аминосалициловой кислоты менее эффективны, чем сульфасалазин.

МЕТОТРЕКСАТ (10МГ/НЕДЕЛЮ). Данные противоречивы; подавляет симптомы периферического артрита, но не влияет на поражение позвоночника.

ПАМИДРОНОВАЯ КИСЛОТА. Уменьшение выраженности вертебрального болевого синдрома. Курс лечения включает два ввода (суммарная курсовая доза 60 мг), который необходимо повторять каждые 3 мес в течение года (4 курса в год) на фоне постоянного приема препаратов кальция и вит. D

ЭТАНЕРЦЕПТ

- Показан для лечения взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, у которых традиционная терапия не привела к существенному улучшению.

- Способ применения и дозы - подкожно.
- Лечение Энбрелом должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении анкилозирующего спондилита.
- Энбрел в виде готового раствора 25 мг (одноразовый шприц, содержащий 0,5 мл препарата) и 50 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора.
- Рекомендуемая доза - 25 мг Энбрела дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.
- Терапию Энбрелом следует проводить до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов.
- При необходимости повторного назначения Энбрела, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.
- Длительность терапии у некоторых больных может превышать 24 недели.
- *Пожилые пациенты (65 лет и старше)* Нет необходимости корректировать ни дозу, ни способ применения.

ИНФЛИКСИМАБ

- Эффективность доказана в нескольких открытых и рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с тяжёлым течением заболевания и высокой активностью, несмотря на применение НПВП, ГК, а в некоторых случаях также метотрексата и сульфасалазина.
- 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). Применяется в дозе 5 мг/кг, реже 3 мг/кг по стандартной схеме.

У подавляющего большинства пациентов наблюдался очень быстрый клинический эффект (часто уже на следующий день после первой инфузии), который сохранялся по крайней мере в течение года на фоне поддерживающей терапии.

Отмечено достоверное уменьшение болей в спине, недомогания, утренней скованности, исчезновение артрита периферических суставов, снижение острофазовых показателей и улучшение параметров, отражающих качество жизни.

В целом лечение оказалось эффективным примерно в 80% случаев, особенно у пациентов с выраженным увеличением острофазовых показателей (СОЭ и СРБ).

Примерно у половины пациентов удалось достигнуть стойкой ремиссии.

«Ответ» на инфузии инфликсимаба был хуже при большой длительности заболевания и тяжёлом поражении позвоночника. Позволяет контролировать поражение связок (энтезит) и офтальмологические проявления (передний увеит). При достижении клинического эффекта, не следует снижать дозу препарата (инфликсимаб 5мг/кг раз в 2 мес.) или удлинять интервал между введениями или его отменять.

- Критерии ответа: BASDAI: 50% -сравнительное или абсолютное на 2 пункта (по 10-балльной шкале).
- ◆ Период оценки: между 6 и 12 нед.

ГОЛИМУМАБ

- Результаты мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования п/к введения Голимумаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом показало, что подкожные инъекции голимумаба, производимые каждые 4 недели, приводили к эффективному сокращению признаков и симптомов анкилозирующего спондилита у пациентов с активной формой заболевания, несмотря на предшествующее применением нестероидных противовоспалительных препаратов или базовыми противоревматическими препаратами, модифицирующими течение болезни, а также терапия голимумабом была эффективна в достижении и поддержании улучшения физической функции, диапазона движения и связанного со здоровьем качества жизни в течение 104-недельного периода
 - 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.
 - 3. 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 2-3 г в течение не менее чем 3-х месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее 2-х). Применяется в дозе 5 мг/кг, реже 3 мг/кг по стандартной схеме.
- Отмечено достоверное уменьшение болей в спине, недомогания, утренней скованности, исчезновение артрита периферических суставов, снижение острофазовых показателей и улучшение параметров, отражающих качество жизни.
- На 104-й неделе у 71,4% пациентов наблюдалось, по крайней мере, 20%-ное улучшение по критериям терапевтического ответа Международного общества по оценке спондилоартритов (показатель ASAS20); у 54,3% пациентов соблюдались критерии 40%-ного улучшения (показатель ASAS40) и 30,7% пациентов находились в состоянии частичной ремиссии, согласно критериям ASAS. Средние значения индекса активности заболевания анкилозирующим спондилитом (индекс BASDAI), и индекса функциональности при анкилозирующем спондилите (индекс BASFI), составляли <3 на 104-й неделе для всех режимов терапии. Профиль безопасности терапии голимумабом в течение 104 недель был сходным с профилем безопасности, оцениваемым за 24-недельный период.

Перечень основных медикаментов:

Нестероидные противовоспалительные средства

1. Мелоксикам 15 мг, таб.

Глюкокортикоиды

1. Метилпреднизолон 4мг, таб.
2. Метилпреднизолон 250 мг, фл.
3. Бетаметазон 1 мл, амп
4. Преднизолон, 30 мг, амп

Иммуносупрессивные лекарственные средства

1. Сульфасалазин 500 мг, табл
2. Метотрексат 2,5 мг, табл

3.Инфликсимаб 100 мг, флак. по схеме

4.Голиумаб 50 мг аутоинжектор или предварительно заполненный шприц, по схеме

Перечень дополнительных медикаментов:

Антидепрессанты (амитриптилин 25 мг, табл, венлафаксин 75 мг, 150 мг, капсулы, таблетки)

Гастропротекторы (фамотидин 20, 40 мг, омепразол 20 мг, капс)

Миоспазмолитики (толперизон 150 мг, табл)

15.3 Другие виды лечения.

Хирургическое лечение. Протезирование тазобедренного сустава показано при наличии тяжелых, стойких болей или выраженного нарушений функции сустава. При упорном синовите коленных суставов показана синовэктомия.

15.4 Профилактические мероприятия: Первичная профилактика АС не разработана. Возможно медико-генетическое консультирование для определения риска развития АС у ребёнка, рождающегося у родителей с заболеванием. Профилактические мероприятия сводятся к предотвращению обострения заболевания и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

15.5 Дальнейшее ведение: Наблюдение ревматолога, терапевта. Диспансерный учет, длительный прием базисных средств, контроль анализов. Специальные упражнения для поддержания максимальной подвижности во всех отделах позвоночника и крупных суставах. Полезно регулярное плавание в бассейне.

16.Индикаторы эффективности лечения: снижение активации воспалительного процесса, темпа прогрессирования рентгенологических изменений.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17.Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола (четкое перечисление критериев и наличие привязки с индикаторами эффективности лечения и/или создание специфических для данного протокола индикаторов)

18. Рецензент:

Кушекбаева А.Е., к.м.н., доцент кафедры ревматологии АГИУВ

19. Результаты внешнего рецензирования: оценка положительная, рекомендуется к использованию

20. Список использованной литературы:

1.Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

2. Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. - 711 с.

3.Assier E., Boissier M.-C., Dayer J.-M. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments.

4.Joint Bone Spine 2010;77(6):532–6.

5. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA.

6.Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis, 2010;69:964–75.

7. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей/ под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб: СпецЛит, 2009г. 192 с.

8.Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект)//Научно-практическая ревматология.2003.-3-.С.82-83

9.Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г. - 720 с.

10. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti- TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial.

11. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.

12. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheumatol 2009;5:531–41.

13. Jürgen Braun et al. «Голимумаб при анкилозирующем спондилите, вводимый подкожно каждые 4 недели: результаты за 104-недельный период исследования GO-RAISE» ARD Online Впервые опубликовано 19 октября 2011 под цифровым идентификатором объекта 10.1136/ard.2011.154799

21. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

1. Тогизбаев Г.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный ревматолог МЗ РК, заведующий кафедрой ревматологии АГИУВ
2. Сейсенбаев А.Ш. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий модулем Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова,
3. Жусупова А.А. – кандидат медицинских наук, доцент Центра последипломного образования НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК,
4. Аубакирова Б.А. – главный внештатный ревматолог г.Астана
5. Сарсенбайулы М.С. – главный внештатный ревматолог Восточно-Казахстанской области
6. Омарбекова Ж.Е. – главный внештатный ревматолог г.Семей
7. Нургалиева С.М. – главный внештатный ревматолог Западно - Казахстанской области
8. Куанышбаева З.Т. – главный внештатный ревматолог Павлодарской области

22. Указание условий пересмотра протокола: наличие новых методов диагностики и лечения, ухудшение результатов лечения, связанных с применением данного протокола