
Российское научное медицинское общество терапевтов

Мазуров В.И., Гайдукова И.З.

**Спондилоартриты —
основы диагностики и лечения**
*(для специалистов первичного звена:
врач-терапевт, врач общей практики)*

методические рекомендации

Проект

2021

Сведения об авторах:

Мазуров В.И. — д-р мед. наук, проф., главный научный консультант, директор НИИ ревматологии, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ЗДН РФ, академик РАН.

Гайдукова И.З. — д-р мед. наук, доц., зам. директора НИИР, проф. кафедры терапии, ревматологии, экспертизы нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Аннотация.

Настоящие рекомендации предназначены для специалистов первичного звена здравоохранения: врачей-терапевтов, врачей общей практики, и включают изложение основных требований по диагностике и лечению спондилоартритов. Основной материал пособия представлен адаптированными разделами из современных клинических рекомендаций профильных обществ, а также действующих нормативных федеральных документов.

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ДИАГНОСТИКА.....	11
ЛЕЧЕНИЕ	15
ЛИТЕРАТУРА	34

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аксСпА — аксиальный спондилоартрит
АЛТ — аланин-аминотрансфераза
АС — анкилозирующий спондилит
АСТ — аспартат-аминотрансфераза
ИЛ — интерлейкин
ГИБП — генно-инженерный биологический препарат
ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия
ГК — глюкокортикоид
НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат
сБПВП — синтетический болезнь-модифицирующий препарат
ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа
ACR — американская коллегия ревматологов
ASDAS — индекс активности анкилозирующего спондилита
BASDAI — Батский индекс активности анкилозирующего спондилита
EULAR — Европейский альянс ассоциаций ревматических болезней
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
JAK — янус-киназы

Введение

Определение и терминология спондилоартритов (рекомендация группы экспертов по изучению спондилоартритов ЭКСПА при Ассоциации ревматологов России). **Спондилоартриты** (СпА; код по МКБ-10 — М46.8) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями.

Общие клинические особенности: воспалительная боль в спине; синовит (асимметричный с преимущественным поражением суставов нижних конечностей); дактилит; боли в местах прикрепления сухожилий, суставных капсул, связок к кости (энтезит); поражение кожи (псориаз); поражение глаз (увеит); хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит).

Общие рентгенологические особенности: сакроилиит по данным рентгенографии (согласно классификации Kellgren с пояснениями P. Bennett) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [активные воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах (КПС) с достоверным отеком костного мозга (остеитом), характерным для сакроилиита при СпА (рекомендации ASAS — Assessment of SpondyloArthritis International Society)], пролиферация костной ткани в области суставов и энтезисов.

Общие генетические особенности: повышенная ассоциация с различными генами, из которых наиболее часто встречающимся является HLA-B27 антиген; наличие у родственников 1-й или 2-й степени родства любого заболевания из перечисленных далее: анкилозирующий спондилит; псориаз (подтвержденный дерматологом); увеит (подтвержденный окулистом); хроническое воспалительное

заболевание кишечника (документально подтвержденное); недифференцированный СпА.

Анкилозирующий спондилит или рентгенологический аксиальный спондилоартрит (АС; код по МКБ-10 — M45) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Поражение позвоночника и КПС, выявляемое рентгенологически, является обязательным для диагностики анкилозирующего спондилита.

Псориатический артрит (PsA; коды по МКБ-10 — L40.5, M07.0–07.3, M09.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом. «Ассоциированное с псориазом» означает наличие у больного на момент осмотра или в анамнезе, диагностированного врачом-дерматологом, псориаза, в том числе ногтей, и/или наличие псориаза у кровных родственников.

Спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (коды по МКБ-10 — M07.4, M07.5) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с болезнью Крона или язвенным колитом. Диагноз болезни Крона или язвенного колита должен быть подтвержден документально.

Реактивный артрит (ReA; коды по МКБ-10 — M02.1, M02.3, M02.8, M02.9) — воспалительное негнойное заболевание суставов, энтезисов, позвоночника, хронологически связанное с острой урогенитальной или кишечной инфекцией. *Хронологическая связь с инфекцией:*

развитие артрита спустя 1–6 нед *после клинических проявлений* урогенитальной или кишечной инфекции. *Триггерными инфекционными факторами реактивных артритов* следует считать: *Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Shigella flexneri.*

Доказательства инфицирования:

- для урогенитальной инфекции: обнаружение *Chlamydia trachomatis* в уретре или соскобе из цервикального канала методами посева на культуре тканей либо двукратное подтверждение с применением методов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненных одновременно, или подтверждение обоими методами;
- для кишечной инфекции: выделение копрокультуры бактерий кишечной группы или выявление антител к бактериям кишечной группы в диагностическом титре.

Изолированные серологические методы при отсутствии предшествующей дебюту артрита клинической картины самостоятельного значения не имеют!

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — спондилоартрит с преимущественным поражением позвоночника и КПС, устанавливается на основании классификационных критериев ASAS для аксиального спондилоартрита.

Периферический спондилоартрит — спондилоартрит с преимущественным поражением периферических суставов.

Не рекомендуемые к использованию в качестве формулировки диагноза термины: дорентгенологический спондилоартрит, хронический урогенный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, серонегативный спондилоартрит, псориатическая артропатия, артропатический псориаз, болезнь Рейтера.

— *Рекомендуемая орфография написания терминов: сакроилиит* (от лат. *iūit* — подвздошная кость); написание «сакроилеит» неверно, так как *ileum* — подвздошная кишка (лат.).

Распространенность аксиальных спондилоартритов. Истинная встречаемость аксСпА неизвестна. Распространенность анкилозирующего спондилита составляет 0,1–1%. Заболеваемость аксСпА **пациентов разного пола сопоставима** (*женщины:мужчины = 1:1*).

Этиология аксСпА в настоящий момент неизвестна. Установлена роль генетической предрасположенности в развитии заболевания. У больных, имеющих достоверный диагноз аксСпА, антиген HLA-B27 встречается в 60–80% случаев, у больных анкилозирующим спондилитом, имеющим достоверный рентгенологический сакроилиит — в 96–98% случаев, у больных аксиальной формой псориатического артрита — в 27% случаев. Биомеханическая теория, объясняет развитие аксСпА хроническим механическим стрессом «зон интереса» аксСпА (в первую очередь энтезисов). *Инфекционная теория* допускает наличие антигенной мимикрии между инфекционными агентами (вирусы, в том числе Эпштейна–Барр и др.) и тканями опорно-двигательного аппарата, приводящей с индукции аутовоспалительного процесса. Близка к инфекционной теории идея *нарушения равновесия микробиоты кишечника* как пускового фактора развития СпА.

Патогенез аксиальных спондилоартритов до конца не изучен. Известно, что в основе **патогенеза** аксСпА лежит развитие **аутовоспалительного** процесса в тканях опорно-двигательного аппарата.

Классификация аксиальных спондилоартритов.

- 1. По наличию достоверного рентгенологического сакроилиита¹:**
 - нерентгенологический аксСпА;
 - анкилозирующий спондилит (рентгенологический аксСпА, болезнь Бехтерева).
- 2. По длительности симптомов заболевания:**
 - ранний (длительность симптомов аксСпА менее 5 лет).
- 3. По наличию носительства антигена HLA-B27:**
 - ассоциированный с носительством антигена HLA-B27;
 - не ассоциированный с носительством антигена HLA-B27.
- 4. По наличию внепозвоночных проявлений:**
 - с внепозвоночными проявлениями (артрит, энтезит, дактилит);
 - без внепозвоночных проявлений.
- 5. По наличию внескелетных проявлений²:**
 - с внескелетными проявлениями (увеит, аортит, апикальный легочный фиброз и др.);
 - без внескелетных проявлений.
- 6. По наличию осложнений:**
 - с осложнениями (вторичный АА-амилоидоз, нарушения проводимости и ритма, хроническая сердечная недостаточность и др.);
 - без осложнений.
- 7. По степени активности³:**
 - клиническая ремиссия;
 - умеренная активность;
 - высокая активность;
 - очень высокая активность.
- 8. По функциональному классу:**
 - *функциональный класс I* — пациент не имеет ограничений профессиональной, непрофессиональной деятельности, самообслуживание сохранено;

- *функциональный класс II* — пациент имеет ограничения профессиональной деятельности, в непрофессиональной деятельности и самообслуживании не ограничен;
- *функциональный класс III* — пациент имеет ограничения профессиональной и непрофессиональной деятельности, в самообслуживании не ограничен;
- *функциональный класс IV* — пациент имеет ограничения профессиональной, непрофессиональной деятельности, в самообслуживании ограничен.

Примечания.

¹ — достоверным рентгенологическим сакроилиитом считают двусторонний сакроилиит II стадии или односторонний сакроилиит III–IV стадии по Kellgren с примечаниями P. Bennett (1966).

² — отдельно в структуре основного заболевания указывают наличие псориаза, его форму и стадию (прогрессирование, стабилизация, регресс) и наличие воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона/язвенный колит) с указанием формы, характера течения и стадии заболевания.

³ — степень активности измеряют по ASDAS_{CRP} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — индексу, определенному с применением С-реактивного белка высокочувствительным методом (вЧСРБ); при отсутствии показателей вЧСРБ используют индекс ASDAS_{СОЭ}; при отсутствии данных о С-реактивном белке и СОЭ — по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Значения ASDAS и/или BASDAI следует указывать в скобках после степени активности.

Диагностика

Диагностических критериев для постановки диагноза аксСпА, в настоящий момент не существует. Диагноз устанавливает врач на основании наличия у пациента совокупности симптомов, характерных для аксСпА. Обсуждается возможность применения с диагностическими целями классификационных критериев аксСпА, разработанных группой ASAS (2009).

Классификационные критерии ASAS

Критерии применимы к пациентам с болью в спине продолжительностью в 3 мес и более, начавшейся у пациента моложе 45 лет.

Аксиальный спондилоартрит может быть установлен:

- при наличии сакроилиита, подтвержденного рентгенологически или с применением МРТ в сочетании с одним из перечисленных далее признаков спондилоартрита (*«визуализирующий» рукав критериев*);
- при наличии носительства антигена HLA-B27 в сочетании с двумя нижеперечисленными признаками спондилоартрита (*«клинический» рукав критериев*).

Признаки спондилоартрита

- Воспалительная боль в спине.
- Артрит.
- Энтезит.
- Дактилит.
- Псориаз.
- Болезнь Крона/язвенный колит.
- Отягощенная наследственность по спондилоартритам.
- Хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты.
- Повышение С-реактивного белка, СОЭ.
- HLA-B27.
- Сакроилиит.

— *Сакроилиит* считается *подтвержденным рентгенологически* при наличии двустороннего сакроилиита II стадии и более или одностороннего сакроилиита III–IV стадий по классификации Kellgren с комментариями P. Bennett (1966).

Сакроилиит считается *подтвержденным при МРТ*, если в режимах с жироподавлением (STIR) установлено наличие субхондрально расположенного очага гиперинтенсивного сигнала на двух и более последовательно расположенных срезах или на одном срезе имеется два и более субхондрально расположенных очагов гиперинтенсивного сигнала.

Структурные изменения, выявленные посредством МРТ в режиме T1 (жировая дегенерация — Fatty lesions, эрозии, субхондральный склероз, изменение ширины суставной щели в виде сужения, псевдорасширения или анкилоза), могут расцениваться как сакроилиит. Определение структурных изменений разрабатывается.

Критерии воспалительной боли в спине (консенсус ASAS)

Воспалительная боль — хроническая боль, продолжительностью 3 мес и более, имеющая 4 из 5 нижеперечисленных особенностей:

- возраст начала — до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения в покое;
- ночная боль с улучшением при пробуждении.

Применявшиеся ранее для диагностики анкилозирующего спондилита модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984) могут использоваться и в настоящий момент.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилита включают сочетание одного рентгенологического признака (двусторонний сакроилиит II–

IV стадий и/или односторонний сакроилиит III–IV стадий) с одним из нижеперечисленных клинических критериев:

- боль и скованность в спине, уменьшающиеся при физической нагрузке и не уменьшающиеся в покое (в течение 3 мес);
- ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях;
- ограничение экскурсии грудной клетки.

Дифференциальный диагноз. АС и другие аксСПА необходимо дифференцировать со следующими группами заболеваний, ассоциирующихся с болью в спине:

1. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника.
2. Миофасциальные синдромы.
3. Болевые синдромы, связанные с дисплазиями соединительной ткани, врожденными аномалиями развития позвоночника и нарушением осанки врожденного или приобретенного генеза.
4. Идиопатический диффузный оссифицирующий гиперостоз скелета (болезнь Форестье).
5. Остеохондропатии (болезнь Шейермана-May).
6. Компримирующий (конденсирующий) остеоит подвздошной кости (*osteitis condensans ilii*).
7. Травматические повреждения позвоночника и крестца.
8. Остеопоретические переломы крестца или позвонков.
9. Остеомаляция.
10. Костная болезнь Педжета.
11. Опухоли.
12. Инфекции.

После постановки диагноза АС или другого аксиального спондилоартрита ключевыми параметрами, мониторинг которых необходимо регулярно выполнять в клинической

практике и которые следует отражать в амбулаторной карте/истории болезни, являются показатели, входящие в набор инструментов, перечисленных в табл. 1.

Таблица 1

Показатели и инструменты оценки активности функционального состояния больных аксиальными спондилоартритами

Домен	Инструмент
Активность	Индекс BASDAI; индекс ASDAS; общая оценка активности заболевания пациентом (ЧРШ); оценка длительности утренней скованности в позвоночнике за последнюю неделю (ЧРШ); С-реактивный белок и/или СОЭ
Боль	ЧРШ-оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю и оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю
Функция	Индекс BASFI, экскурсия грудной клетки и индекс BASMI
Периферические суставы и энтезисы	Число припухших суставов (оценка 44 суставов) и валидированный индекс энтезита — MASES

Примечание: ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index; MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; АС — анкилозирующий спондилит; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение аксиальных спондилоартритов: принципы оценки эффективности и безопасности.

Основные принципы и рекомендации лечения больных аксиальными спондилоартритами, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Основополагающие принципы лечения аксиальных спондилоартритов

№	Описание
1	АксСпА являются потенциально тяжелыми заболеваниями, лечение которых требует мультидисциплинарного подхода под наблюдением ревматолога
2	Основной целью лечения аксСпА является максимально долгое сохранение качества жизни пациента путем достижения контроля основных симптомов заболевания и воспаления, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранения/нормализации функциональной активности пациента и его социальной адаптации
3	Пациенты с аксСпА нуждаются в постоянном наблюдении ревматологом. Стратегия лечения должна выработываться врачом-ревматологом совместно с пациентом
4	Оптимальное лечение аксСпА требует сочетанного применения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения
5	Лечение нерентгенологического аксСпА проводится по тем же принципам, что и лечение АС (рентгенологический аксСпА)

Таблица 2

Рекомендации по лечению аксиальных спондилоартритов

№	Описание
1	<p>Лечение пациентов с аксСПА должно осуществляться на основании анализа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • основных клинических проявлений заболевания (наличия преимущественно аксиального или периферического характера поражения, с учетом наличия/отсутствия энтезитов и/или внесуставных проявлений); • степени выраженности и тяжести основных симптомов заболевания, наличия признаков неблагоприятного прогноза; • состояния здоровья в целом с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний, принимаемых медикаментов и других физиологических особенностей пациента
2	<p>Мониторинг заболевания при аксСПА должен включать:</p> <ul style="list-style-type: none"> • историю заболевания (например, в виде заполненных вопросников); • клинические проявления болезни; • лабораторные показатели; • визуализирующие методы [рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и др.]. <p>Частота мониторинга рассчитывается индивидуально с учетом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • клинических проявлений болезни; • тяжести заболевания; • особенностей лечения
3	Нефармакологические методы лечения.

	<ul style="list-style-type: none"> • Краеугольным камнем в немедикаментозном лечении пациентов АС является их обучение и регулярные физические упражнения. • Упражнения в домашних условиях являются эффективными. Физиотерапия и лечебная гимнастика (групповая или индивидуальная, в зале или в бассейне) под руководством обученного специалиста является более эффективной, чем упражнения в домашних условиях. • Объединение пациентов в организации и группы взаимопомощи приветствуется
4	<p>Внесуставные проявления и сопутствующие состояния.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с внескелетными проявлениями, такими как псориаз, увеит или воспалительные заболевания кишечника, должны наблюдаться ревматологом совместно с соответствующим специалистом (окулист, дерматолог, гастроэнтеролог и др.). • Ревматолог должен учитывать повышенный риск сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у пациентов с АС и другими аксСпА.
5	<p>Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП):</p> <ul style="list-style-type: none"> • НПВП, включая коксибы, являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов с АС и другими аксСпА; • пациентам с персистирующей активностью и сохранением симптомов заболевания показано длительное применение НПВП; • при назначении НПВП должен учитываться риск возникновения сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и почечной патологии
6	<p>Лечение анальгетиками.</p> <p>Анальгетики, такие как ацетаминофен и</p>

	<p>морфиноподобные препараты, могут быть рекомендованы в случае «потери» эффекта ранее проводимой терапии, наличия противопоказаний или плохой переносимость проводимого лечения.</p>
7	<p>Лечение глюкокортикоидами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды могут быть рекомендованы для локальной терапии. • Доказательств эффективности системного применения глюкокортикоидов при аксСпА получено не было. Системные глюкокортикоиды могут быть назначены в особых ситуациях: беременность, воспалительное заболевание кишечника, рецидивирующий увеит.
8	<p>Лечение болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами (БПВП).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Доказательств эффективности БПВП, в том числе сульфасалазина и метотрексата, при лечении аксСпА получено не было. • Сульфасалазин может быть назначен пациентам с периферическими симптомами (артритом, теносиновитами, энтезитами)
9	<p>Терапия ингибиторами генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (ингибиторами ФНОα или ингибиторами ИЛ-17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Терапия ГИБП может быть назначена пациентам с персистирующей высокой активностью АС. • Преимущество комбинации ГИБП с БПВП перед монотерапией игибиторами ФНОα не доказано. • Показана одинаковая эффективность различных препаратов из группы ингибиторов ФНОα в лечении энтезитов, аксиальной или суставной форм спондилоартритов. При лечении воспалительных заболеваний кишечника предпочтение следует

	<p>отдавать моноклональным антителам (АТ) к ФНО-α.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентам с отсутствием/«потерей» эффекта от предшествующего ингибитора ФНО-α показано назначение другого препарата из группы блокаторов ФНОα или ингибиторами ИЛ-17.
10	<p>Оперативное лечение.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов показано всем пациентам (вне зависимости от возраста) с хронической болью и нарушением функции суставов при наличии структурных изменений суставов, подтвержденных рентгенологически, и резистентности к лекарственной терапии. • При наличии выраженной деформации позвоночника показана корректирующая остеотомия. • При наличии перелома позвоночника пациентам с аксСпА показана консультация нейрохирурга
11	<p>Не всегда боли в позвоночнике у пациентов с аксСпА связаны с воспалением. При изменении характера болевого синдрома необходимо исключить такие причины, как перелом позвоночника или инфекционный процесс, для чего рекомендовано использование визуализирующих методов (рентгенография, МРТ и др.)</p>

Основные рекомендации по назначению НПВП для лечения аксСпА представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Рекомендации по назначению нестероидных
противовоспалительных препаратов больным
аксиальными спондилоартритами**

№	Рекомендация
1	НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности в позвоночнике и/или периферических суставах у пациентов АС. НПВП должны назначаться в максимальной терапевтической дозе/максимально переносимой дозе
2	Пациентам с АС показано длительное применение НПВП
3	Непрерывный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием факторов риска прогрессирования заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение частоты приема НПВП или отмена препарата возможна после достижения клинической, лабораторной и МР-ремиссии
4	При отсутствии факторов риска прогрессирования заболевания и/или наличии полного анкилоза позвоночника НПВП могут быть назначены в режиме «по требованию»
5	Не показано преимущество по обезболивающему и противовоспалительному эффекту при использовании в максимальной терапевтической дозе какого-либо НПВП
6	Неэффективность или неполная эффективность первого НПВП является показанием к замене его другим препаратом из группы НПВП. Абсолютно противопоказано одновременное использование двух НПВП и более
7	При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости с целью

	контроля боли могут использоваться анальгетики, такие как парацетамол и опиоиды
8	Назначение синтетических БПВП или ГИБП не является основанием для отмены НПВП
9	Назначение НПВП пациентам с нр-аксСпА, соответствующим критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), проводится по тем же принципам, что и пациентам АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям

**Рекомендации по мониторингу безопасности
длительного применения нестероидных
противовоспалительных препаратов при аксиальных
спондилоартритах**

Перед назначением длительной терапии НПВП необходимо проинформировать пациента об ожидаемой пользе и преимуществах долгосрочного лечения и связанных с ним рисках, а также о возможных последствиях отсутствия лечения и его альтернативных вариантах. *Желательно подписание формы, в которой будет письменно подтвержден факт понимания пациентом пользы и рисков предполагаемой терапии, в том числе последствий заболевания в случае отказа от лечения.*

Мониторинг безопасности лечения должен начинаться с оценки факторов риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП. Наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП имеют факторы риска, ассоциирующиеся с высокой и умеренной вероятностью развития осложнений, поэтому их необходимо исключать в первую очередь. После начала лечения предполагается регулярный мониторинг безопасности с целью

своевременного выявления нежелательных реакций, их устранения или уменьшения (при невозможности устранения). Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек представлен в табл. 4.

Таблица 4

Алгоритмы мониторинга безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксСпА*

Этап	Описание
Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта	
I	<i>Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий перед началом лечения</i>
	Оценить наличие симптомов, характерных для воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит): хроническая диарея, кровь в стуле, схваткообразная боль в животе перед актом дефекации, приступы ложного аппендицита, анальные трещины, афтозный стоматит, симптомы интоксикации (лихорадка, уменьшение массы тела, выраженная общая слабость)
	Оценить факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ
	При наличии высокого и умеренного риска развития НПВП-ассоциированных осложнений выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с диагностикой инфекции, вызванной <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)
	При выявлении инфекции, вызванной <i>H. pylori</i> , провести курс эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2012 года. В дальнейшем продолжить

	<p>лечение НПВП с использованием дополнительных методов профилактики НПВП-гастропатии</p> <p>При наличии <i>низкой вероятности</i> развития осложнений — отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ — можно использовать любые НПВП. При <i>умеренной вероятности</i> развития осложнений необходимо назначать селективные НПВП без дополнительной профилактики или неселективные НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений (ингибиторы протонной помпы). При <i>высокой вероятности</i> осложнений рекомендуется применение селективных НПВП обязательно в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Назначение НПВП <i>противопоказано</i> при наличии на момент осмотра клинических симптомов, характерных для воспалительных заболеваний кишечника или эрозивных/язвенных изменений слизистой оболочки ЖКТ</p> <p>Учитывая тот факт, что все НПВП потенциально могут нарушать функцию печени, целесообразно уточнять анамнестические данные с целью выявления сопутствующих заболеваний печени, приема гепатотоксических препаратов и алкоголя, а также исследовать функцию печени [аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) сыворотки крови]</p> <p>Не существует эффективных медикаментозных методов гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений</p>
II	<p><i>Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрения на</i></p>

	<i>поражение ЖКТ</i>
	На каждом приеме пациента оценивать наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ
	Выполнять ЭГДС 1 раз в год
	Исследовать общий анализ крови, АсАТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП через 2 нед от начала приема НПВП, затем 1 раз в 4 нед до 3 мес, далее 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости лечения через год — 1 раз в 6 мес
III	<i>Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ЖКТ/подозрении на поражение ЖКТ</i>
	Оценить наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ
	Исследовать общий анализ крови, АсАТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП сыворотки крови
	При наличии НПВП-ассоциированных осложнений направить пациента на ЭГДС и консультацию гастроэнтеролога
Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы	
I	<i>Оценка риска сердечно-сосудистых событий перед началом лечения НПВП</i>
	Оценить анамнестические данные о наличии клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, хроническая

	<p>сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, а также сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет).</p> <p>По показаниям (отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, умеренный/высокий риск сердечно-сосудистых событий, впервые выявленная гипертензия) выполнить электрокардиограмму (ЭКГ), направить на консультацию к терапевту и/или кардиологу с целью назначения лечения с учетом терапии НПВП</p>
	<p>При проведении фармакотерапии НПВП необходимо учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно с непрямыми антикоагулянтами, мочегонными, антигипертензивными препаратами и глюкокортикоидами в виду того, что они могут снижать эффективность данных препаратов, а также увеличивать риск нежелательных реакций при их совместном применении</p>
	<p>Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имевшим в анамнезе инфаркта миокарда, инфаркта мозга. В случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме низких доз аспирина, наиболее целесообразно использовать коксибы</p>
II	<p><i>Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы/отсутствии подозрений на ее поражение</i></p>

	Контроль артериального давления на каждом приеме пациента
	Выполнять ЭКГ 1 раз в год
III	<i>Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы/наличии подозрения на ее патологию</i>
	Проводить контроль артериального давления и повторно оценивать сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE на каждом приеме пациента. В рамках диагностического обследования показано измерение артериального давления в домашних условиях в течение первой недели от начала лечения НПВП утром и вечером. При выявлении или ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания — консультация кардиолога с целью дополнительного обследования, подбора терапии или ее коррекции
	ЭКГ в 12 отведениях не реже 1 раза в год, более частое назначение определяется конкретной клинической ситуацией
Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны почек	
I	<i>Перед началом лечения</i>
	Оценить факторы риска развития хронической болезни почек (семейный анамнез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие конкрементов в почках и мочевых путях, курение, злоупотребление алкоголем, высокое потребление белка и соли, ожирение, перенесенные нефропатия беременных, острая почечная недостаточность, хирургические операции на почках). Исследовать общий анализ мочи, уровень креатинина сыворотки крови, рассчитать скорость клубочковой

	<p>фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (СКФ)</p> <p>Больным с впервые выявленными снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией/протеинурией показана первичная консультация нефролога</p> <p>Если СКФ <60 мл/мин, НПВП следует назначать с осторожностью, а при СКФ <30 мл/мин любые НПВП противопоказаны</p>
II	<p><i>Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны почек/отсутствии подозрений на их поражение</i></p> <p>Выполнять общий анализ мочи через 2 нед от начала приема препаратов, затем 1 раз в месяц первые 3 мес, затем 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости — 1 раз в 6 мес</p> <p>Следует проводить регулярные обследования с определением СКФ не реже 1 раза в год</p> <p>Не существует эффективных медикаментозных методов нефропротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений</p>
III	<p><i>Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны почек/наличии подозрения на их поражение</i></p> <p>Консультация нефролога при хронической болезни почек: 1–2 стадии — ежегодно, 3 стадия — каждые 6 мес</p> <p>Контроль уровня артериального давления на каждом приеме пациента</p> <p>Контроль общего анализа крови (гемоглобин), общего анализа мочи, уровня креатинина, мочевины, СКФ не реже 1 раза в 6 мес</p>

Примечание: * — в таблице приведены оптимальные сроки для выполнения процедур. В конкретной клинической ситуации данные сроки следует изменить, исходя из интересов безопасности конкретного пациента.

В настоящий момент в РФ зарегистрированы для применения при АС и аксСпА пять оригинальных ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО- α): инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, три ингибитора интерлейкина17А (иИЛ-17А): секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб. В РФ разрешено применение некоторых биоаналогов ГИБП. Для применения при АС могут применяться ингибиторы янус-киназ, относящиеся к таргетной синтетической терапии — упадацитиниб и тофацитиниб. Основные положения по применению ГИБП и ингибиторов янус-киназ для лечения аксСпА представлены в табл. 5.

Таблица 5

Рекомендации по назначению генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ больным аксиальными спондилоартритами (основные положения)

№	Рекомендация
1	ГИБП и ингибиторы янус-киназ должны назначаться пациенту с диагнозом АС при высокой активности заболевания, сохраняющейся на фоне неэффективности или непереносимости стандартной терапии с применением НПВП (у всех больных), сульфасалазина и локальных глюкокортикоидов (у пациентов с преимущественно периферическими симптомами)
2	ГИБП могут быть назначены пациентам с АС, не имеющим признаков высокой активности со стороны опорно-двигательного аппарата, при наличии рецидивирующего/хронического увеита, резистентного

	к стандартной местной терапии
3	ГИБП могут быть назначены пациентам при наличии быстро прогрессирующего коксита вне зависимости от наличия других признаков активности АС
4	Положительное мнение эксперта является дополнительным основанием для назначения ГИБП
5	ГИБП могут быть назначены пациентам АС при любой длительности заболевания и функциональном статусе пациента
6	Эффективность и безопасность лечения, <i>а не только экономическая целесообразность</i> , должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП
7	ГИБП обладают равной эффективностью в лечении аксиальных проявлений АС
8	В качестве ГИБП первой линии при АС могут быть назначены как ингибиторы ФНО α , так и ингибиторы ИЛ-17А
9	Оценка первичного эффекта ГИБП или ингибиторами янус-киназ должна проводиться через 12-16 нед от начала терапии. При отсутствии исходного эффекта на лечение (первичная неэффективность) следует сменить неэффективный препарат на ингибитор ИЛ-17 или ингибитор янус-киназ. В случае исчезновения ранее имевшегося эффекта от лечения (вторичная неэффективность) возможна однократная замена препарата внутри группы или (предпочтительно) замена неэффективного препарата на препарат другой группы ГИБТ или ингибиторов янус-киназ
10	Оригинальные препараты и их биоаналоги биоэквивалентны и равно эффективны при первичном назначении. Замена оригинального препарата на биоаналог в большинстве случаев не сопровождается потерей эффекта препарата. Риск развития вторичной

	неэффективности при замене оригинального препарата на биоаналог повышен у пациентов, не достигших низкой активности, при наличии признаков вторичной потери эффекта на заменяемый препарат, при множественных повторных заменах препаратов.
1 1	После достижения стойкой лекарственной ремиссии генно-инженерная биологическая терапия может быть модифицирована за счет увеличения интервалов между введениями ГИБП, но не за счет снижения дозы лекарственного вещества, вводимой одномоментно
1 2	Выбор ГИБП определяется профилем его безопасности, клиническими особенностями течения основного и сопутствующего заболеваний у конкретного пациента, а также успехом предшествующей терапии
1 3	Назначение ГИБП пациентам с нр-аксСПА, соответствующим критериям ASAS, проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям

Рекомендации по мониторингу безопасности генно-инженерной биологической терапии и терапии ингибиторами янус-киназы у больных аксиальными спондилоартритами представлены в табл. 6.

Таблица 6

Рекомендации по мониторингу безопасности генно-инженерной биологической терапии у больных аксиальными спондилоартритами

№	Рекомендация
1	Наличие воспалительного заболевания кишечника у больных АС допускает лечение с использованием

	только моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб), назначение таким пациентам растворимых рецепторов ФНО α (этанерцепт) и ингибиторов ИЛ-17А (секукинумаб) не показано. При наличии язвенного колита допустимо применение тофацитиниба.
2	Скрининг на наличие активной или латентной туберкулезной инфекции обязателен перед инициацией любого вида ГИБП или лечения блокаторами янкс-киназ
3	Повторные обследования для выявления туберкулезной инфекции следует проводить каждые 6 мес в ходе лечения ГИБП / ингибиторами янус-киназ и через 6 мес после окончания терапии
4	При наличии высокого риска реактивации туберкулезной инфекции у пациента с АС предпочтение следует отдавать лечению растворимыми рецепторами к ФНО- α (этанерцепт), ингибиторами ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, голимумаб) или ингибиторами янус-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб)
5	Скрининговое обследование на вирусные гепатиты В/С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) должно быть выполнено всем пациентам перед инициацией генно-инженерной биологической терапии или терапии ингибиторами янус-киназ
6	Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, получивших полный курс адекватной и эффективной противовирусной терапии, проводится по алгоритму лечения пациентов без вирусного гепатита
7	Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, не получивших адекватную и эффективную противовирусную терапию, проводится после завершения терапии вирусного гепатита

	(предпочтительно) или на фоне противовирусной терапии под динамическим контролем вирусной нагрузки и функции печени. Лечение проводится совместно с инфекционистом
8	У носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), которым планируется проведение ГИБП, должен быть определен уровень ДНК вируса гепатита В. Независимо от уровня ДНК вируса гепатита В, во время лечения ГИБП носителям HBsAg показано превентивное назначение нуклеотидных аналогов в течение 12 мес
9	Если HBsAg и ДНК вируса гепатита В не выявляются, но обнаружены антитела к ядерному антигену вирусного гепатита В (анти-HBc), то можно ограничиться наблюдением, включающим обязательную оценку функции печени и вирусной нагрузки в динамике
10	Если ДНК вируса гепатита В выявляется, то, даже в случае отсутствия поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg), безопасное лечение ГИБП/ингибиторов янус-киназ возможно только на фоне противовирусной терапии под наблюдением инфекциониста
11	Генно-инженерная биологическая терапия / терапия ингибиторами янус-киназ у носителей ВИЧ нежелательна
12	Рецидивирующие серьезные инфекции являются поводом к отмене генно-инженерной биологической терапии или терапии ингибиторами янус-киназ
13	Больные с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II классы по NYHA) и нормальной фракцией выброса левого желудочка ($\geq 55\%$) могут получать ГИБП при тщательном мониторинге клинических проявлений хронической

	сердечной недостаточности
14	Больным с декомпенсированной сердечной недостаточностью (III и IV классы по NYHA) лечение иФНО- α противопоказано, назначение других ГИБП или таргетных препаратов проводится с осторожностью, под наблюдением врача центра ГИБТ
15	При развитии сердечной недостаточности на фоне терапии ГИБП терапию необходимо прервать
16	Наличие злокачественных новообразований является противопоказанием для назначения генно-инженерной биологической терапии. Исключение составляют больные, которым выполнено эффективное местное лечение ограниченных форм рака кожи <i>in situ</i> и неинвазивного рака шейки матки
17	По согласованию с онкологом генно-инженерная биологическая терапия может быть начата/возобновлена через 3 года после адекватного и эффективного лечения злокачественной опухоли при условии отсутствия рецидива и/или метастазирования новообразования. По жизненным показаниям и при риске необратимого повреждения опорно-двигательного аппарата решением врачебной комиссии возможно более раннее возобновление лечения ГИБП или таргетными препаратами при условии адекватного и эффективного лечения злокачественной опухоли и при отсутствии рецидива и/или метастазирования новообразования

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Руководство для врачей / под ред. Е.Л.Насонова.— М. Геотард-медиа, 2020.— 437 с.
2. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. — М.: Е-ното, 2021. — 696 с.
3. Эрдес Ш.Ф., Бадочкин В.В., Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53, № 6. — С. 657–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660>.
4. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В., и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):10-14. DOI:10.14412/1995-4484-2018-10-14.
5. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология 2017;55(4):344-350. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350.
6. И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, С. А. Лапшина, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484. DOI:10.14412/1995-4484-2017-474-484.
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1). <https://doi.org/10.14412/tjtao20180>.
8. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / [Мазуров В.И. и др.]; под ред. В.И. Мазурова, О.М.Лесняк. – М.:Е-ното,2017.528 с.

-
9. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — N 68. P. 777–783.
 10. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70, N 1. — P. 25–31.
 11. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Assessment of SpondyloArthritis international Society//*Ann Rheum Dis.* — 2009. — Vol. 68, N 1. — P. 18–24.
 12. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2017.
 13. Braun J., Kiltz U., Sarholz M. et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2015. — P. 1–12.
 14. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70, N 8. — P. 1369–1374.
 15. Garrett S. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, N 12. — P. 2286–2291.
 16. Poddubnyy D., Gensler L.S.. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis // *Best Pract. Res Clin Rheumatol.* — 2014. — Vol. 28, N 5. — P. 807–818.