

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «06» мая 2022 года
Протокол №159

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
M45	Анкилозирующий спондилит
M08.1	Юношеский/анкилозирующий/ спондилит
M46.8	Другие уточненные воспалительные спондилопатии

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2021 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

AC	анкилозирующий спондилит
КПС	крестцово-подвздошные суставы
СпА	спондилоартриты
аксСпА	аксиальные спондилоартриты
нр-аксСпА	нерентгенологический аксиальный спондилоартрит
СИ	сакроилиит
MPT	магнитно-резонансная томография
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society – международное общество по изучению спондилоартритов
ASDAS	AS Disease Activity Score – индекс активности АС
BASDAI	Bath AS Disease Activity Index – индекс активности АС
ЧРШ	числовая рейтинговая шкала
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона)
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
С-РБ	С-реактивный белок
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index - метрологический индекс
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score - индекс подсчета энте-зитов
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - функциональный индекс
OAK	общий анализ крови
OAM	общий анализ мочи

ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиография
ФЭГДС	фиброзофагогастродуоденоскопия
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОКМ	отек костного мозга
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЛФК	лечебная физкультура
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ГИБТ	генно-инженерная биологическая терапия
ФНО- α	фактор некроза опухолей-альфа
ИЛ	интерлейкин
ГК	глюкокортикоиды
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь

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

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энзезисов и периферических суставов [1].

АС входит в группу спондилоартритов с преимущественным аксиальным поражением - аксиальные спондилоартриты (аксСпА). Кроме того, в группу аксСпА входит не-

рентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА) – аксиальный спондилоартрит, имеющий сходную клиническую картину с АС при отсутствии рентгенологических признаков достоверного сакроилиита [2].

1.8 Классификация АС [1]:

Специальной классификации АС в настоящее время не существует. Для использования в ежедневной клинической практике предлагается клиническая классификация

1. Основной диагноз: АС (M45)

2. Клиническая стадия:

— Ранняя (нерентгенологическая) стадия: отсутствуют достоверные рентгенологические изменения в КПС - сакроилиит (СИ) (двусторонний 2-й стадии и выше или односторонний 3-й стадии и выше по методу Келлгрена) и в позвоночнике (синдесмофиты), но имеется достоверный сакроилиит по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) - это активное (острое) воспаление (остеит), характерное для СпА. СИ 1-й стадии (по данным рентгенографии) или односторонний 2-й стадии не является достоверным.

— Развернутая стадия: на обзорной рентгенограмме костей таза определяется достоверный СИ (двусторонний 2-й стадии и выше или односторонний 3-й стадии и выше по методу Келлгрена), но отсутствуют четкие структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов.

— Поздняя стадия: на обзорной рентгенограмме костей таза определяется достоверный СИ (двусторонний 2-й стадии и выше или односторонний 3-й стадии и выше по методу Келлгрена) и четкие структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов.

3. Активность болезни. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (ASAS) определение активности должно основываться на индексах ASDAS (Ankylosing Spondilitis Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index; по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ, 0 - 10):

- низкая
- умеренная
- высокая
- очень высокая

4. Внеаксиальные проявления (поражение скелета, кроме позвоночника)

- Артрит (отдельно отмечается коксит)
- Энтезит
- Дактилит

5. Внескелетные проявления (патология других, помимо опорно-двигательного аппарата, органов и систем, характерных для всей группы СпА):

- Увеит
- Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): болезнь Крона, язвенный колит
- Псориаз
- IgA – нефропатия
- Нарушение проводимости сердца и аортит

6. Дополнительная иммуногенетическая характеристика:

- HLA-B27 - позитивный
- HLA-B27 - негативный

7. Функциональный класс:

I — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность;

II — сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;

III — сохранено самообслуживание, ограничена непрофессиональная и профессиональная деятельность;

IV — ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

8. Осложнения – патологические состояния, которые могут значительно повлиять на жизненный прогноз, социализацию, терапию и качество жизни пациента:

- вторичный системный амилоидоз
- остеопороз (системный)
- атеросклероз
- аортальный порок сердца
- нарушение ритма сердца
- перелом синдесмofита
- подвыших в атланто-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника
- анкилоз височно-нижнечелюстных суставов
- контрактура периферических суставов
- нарушение функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние <70 см)
- шейно-грудной кифоз (расстояние затылок-стена >5 см)

Индекс активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index) [3] - основан на самостоятельном заполнении опросника больными и отражает их субъективные ощущения за последнюю неделю, оцениваемые по числовой рейтинговой шкале (0 – 10); при этом 0 – отсутствие признака, 10 – его максимальное проявление

Пациенту необходимо ответить на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей клетке, оценив его от 0 до 10.

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

1. Как бы Вы в целом оценили уровень общей слабости/утомляемости)?
2. Как бы Вы в целом расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах?
3. Как бы Вы в целом расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов)?
4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании каких-либо болезненных участков тела или давлении на них?
5. Как бы Вы расценили выраженность утренней скованности, возникающей после пробуждения?
6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая с момента Вашего пробуждения?

Не было

2 часа и более

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Расчет индекса BASDAI = (п.1 + п.2 + п.3 + п.4 + (пункт 5+пункт 6)/2) /5

Индекс активности ASDAS (Ankylosing Spondilitis Disease Activity Score) – комбинированный индекс, основан на сочетанном анализе субъективных ощущений пациента и лабораторных показателей системного воспаления (скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ)) [4, 5].

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

ASDAS_{С-РБ}

$$0.121 \times \text{Боль в спине} + 0.110 \times \text{Общая оценка активности заболевания пациентом} + 0.073 \times \text{Боль/припухłość периферических суставов} + 0.058 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0.579 \times \ln(\text{С-РБ} + 1)$$

ASDAS_{СОЭ}

$$0.113 \times \text{Общая оценка активности заболевания пациентом} + 0.293 \times \sqrt{\text{СОЭ}} + 0.086 \times \text{Боль/припухłość периферических суставов} + 0.069 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0.079 \times \text{Боль в спине}$$

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 числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) (0 – 10).

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

Таблица - 1. Уровни активности, определяемые по индексам ASDAS и BASDAI

активность	индекс ASDAS	индекс BASDAI
Низкая	<1,3	< 2,0
Умеренная	от ≥1,3 до <2,1	от ≥ 2,0 до <4,0
Высокая	от ≥2,1 до <3,5	от ≥ 4,0 до <7,0
Очень высокая	≥3,5	≥ 7,0

Оценка ответа на терапию:

Изменение ASDAS ≥ 1,1 – клинически значимое улучшение

Изменение ASDAS ≥ 2,0 – значительное улучшение.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Основными клиническими проявлениями поражения аксиального скелета являются: воспалительная боль в спине, нарастающее ограничение подвижности всех отделов позвоночника [1].

Внеаксиальные поражения АС – это патология опорно-двигательного аппарата, напрямую связанная с заболеванием - к ним относятся артриты и энтеозиты, и их производные – дактилиты [1].

Внескелетные поражения в виде увеитов, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и сердца встречаются до 40% больных АС. Нередко заболевание дебютирует с внескелетных проявлений [1, 6, 7].

Жалобы:

- постепенно нарастающие по интенсивности боли в нижней части спины, ягодицах или грудной клетке, периферических суставах. Боли сопровождаются утренней скованностью, усилением в покое, во вторую половину ночи и ранние утренние часы, уменьшающиеся при физической нагрузке (воспалительная боль);
- перемежающая боль в ягодицах, возникающая то с одной стороны, то с другой, иногда – двусторонняя – один из ранних симптомов, характеризует воспаление в области КПС;
- иррадиация боли по задней поверхности бедра до колена, имитирует неврологическую боль – отмечается у некоторых больных;
- ограничение движения в позвоночнике во всех направлениях;
- боль, деформация, местная гипертерmia, ограничение объема движений – артрит, в большинстве случаев ассиметричный, нижних конечностей;
- боль в паху, ограничение движений при отведении нижних конечностей – поражение тазобедренных суставов (коксит);
- боль в покое и при движении в энтеозисах, припухание в области энтеозисов различной локализации (энтеозиты);
- боль, плотный отек пальца, «сосискообразная» деформация пальца, цианотично-багровое окрашивание кожных покровов и болевое ограничение сгибания данного пальца – признаки дактилита;
- боль, покраснение глаз, снижение зрения;
- боль в области сердца, сердцебиение;
- возможно поражение кожи – псориатические бляшки;
- возможно поражение кишечника - при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК);
- субфебрильная температура тела, снижение массы тела, общая слабость.

Определение воспалительного характера боли в позвоночнике проводится в соответствии с критериями ASAS (Международного общества по изучению спондилоартритов) (2009)

Критерии воспалительной боли в спине (ASAS, 2009) [8]:

Для пациентов с хронической болью в спине (длительность более 3-х месяцев)

- Возраст начала <40 лет;
- Постепенное начало;

- Улучшение после выполнения физических упражнений;
- Отсутствие улучшения в покое;
- Ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Боль в спине считается воспалительной при наличии минимум 4-х признаков из пяти.

Боль в спине у больных АС имеет хронический характер – более 3х месяцев. Однако, в начале заболевания боль может быть кратковременной (менее 3х месяцев), рецидивирующей через различные интервалы времени, обычно не менее 6 месяцев от момента окончания предыдущего обострения. Характерно постепенное (в течение нескольких недель или месяцев) нарастание интенсивности боли в спине. Усиление интенсивности боли и скованности происходит после длительного периода обездвиживания (отдых, сон), а ее уменьшение – после физической активности или приема суточной дозы НПВП. Ночная боль чаще развивается во второй половине ночи, из-за чего пациенты просыпаются. При этом, для уменьшения/купирования боли пациенты начинают двигаться и/или принимать НПВП.

Одним из основных клинических проявлений АС являются энтеозиты - воспаление энтеозисов (мест прикрепления к кости сухожилий, связок, суставных капсул). К типичной локализации энтеозитов относятся: грудино-ключичные, ключично-акромиальные, место прикрепления ахиллова сухожилия, место прикрепления подошвенного апоневроза к пятой кости, бугристость большеберцовой кости, область трохантера, костохондральные сочленения, остистый отросток 5-го поясничного позвонка, ости, гребни подвздошных костей. Так же встречаются энтеозиты в области плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп.

Анамнез: необходимо выяснить характер болевого синдрома (тип боли, длительность), причины возникновения боли, наличие внескелетных (uveит, псориаз, признаков хронических воспалительных заболеваний кишечника) и внеаксиальных проявлений АС в дебюте заболевания и в настоящем. Собрать сведения о наличии у прямых родственников пациента заболеваний, ассоциированных с HLA-B27.

Физикальное обследование:

- оценка осанки и походки – изменение физиологических изгибов («поза просителя», «поза гордеца»), наличие сколиоза; изменение походки (хромота, утиная походка), определение причины нарушения походки
- осмотр кожных покровов, волосистой части головы, ногтей, слизистых, оценка лимфузлов, температуры и массы тела;
- оценка состояния мышц спины, шеи, конечностей – повышение тонуса, гипотрофия/атрофия, болезненность при пальпации, слабость мышц
- оценка состояния позвоночника [9]

Подвижность позвоночника, грудной клетки определяется следующими тестами:

- ротация (повороты) в шейном отделе позвоночника
- расстояние «козелок-стена» – тест для оценки степени выраженности шейного кифоза
- экскурсия грудной клетки

- модифицированный тест Шобера – тест для выявления ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной плоскости
- боковые наклоны позвоночника (тест для выявления ограничения движений в поясничном отделе позвоночника во фронтальной плоскости)

Ротация в шейном отделе позвоночника

- Пациент сидит прямо на стуле.
- Исследователь располагает гoniометр над головой пациента на одной линии с его носом.
- Затем пациента просят повернуть голову максимально влево, следя за ней гoniометром и регистрируя угол поворота. Измерение проводится дважды, записывается лучший результат.
- Процедура повторяется с правой стороны.

Результат (в градусах 0-90) - среднее арифметическое наилучших значений с правой и левой стороны. В норме угол поворота должен быть не менее 70°.

Расстояние «козелок – стена» / «затылок-стена»

- пациент находится в положении стоя, пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене; подбородок - на обычном уровне, максимально приближен к стене, не запрокидывая голову назад.

- измеряют расстояние между козелком и стеной. Измерение проводится два раза с двух сторон, фиксируется лучший результат с каждой стороны.

Также можно использовать тест – расстояние «затылок-стена»:

- пациент находится в положении стоя, пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене; подбородок - на обычном уровне, максимально приближен к стене, не запрокидывая голову назад.

- измеряют расстояние между затылком и стеной. Измерение проводится два раза, фиксируется лучший результат.

Экскурсия грудной клетки - разница между ее окружностью при максимальном вдохе и максимальном выдохе

- Пациент - в положении стоя, руки за головой.

- Измерение проводят на уровне IV ребра (сзади – на уровне углов лопаток, спереди – по околососковой линии).

- Измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток. У мужчин (до 35 лет) ЭГК в норме должна быть не меньше 5 - 6 см, у женщин – 4 - 5 см (зависит от возраста)

Модифицированный тест Шобера

- в положении пациента стоя прямо, проводится воображаемая линия, соединяющая задние верхние ости подвздошных костей, и ставится отметка на ее пересечении со средней линией спины.

- вторая отметка отмечается на 10 см выше первой.

- просят пациента нагнуться максимально вперед, не сгибая колени, и вновь измеряют расстояние между двумя отметками.

- измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток. В норме это расстояние увеличивается не менее чем на 5 см.

Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника

- пациент находится в положении стоя, пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене, ладони прижаты к бедрам.

- определяют расстояние между кончиком 3-го пальца и полом до и после максимального бокового сгибания. Регистрируется разница между измерениями до и после бокового сгибания.

- измерение проводится два раза для каждой стороны, записывается лучший результат. В норме разница между измерениями до и после бокового сгибания должна составлять не менее 10 см

Для определения патологии тазобедренных суставов измеряют **расстояние между медиальными лодыжками**:

- пациент лежит на спине, ноги максимально разведены, коленные суставы выпрямлены, большие пальцы стоп направлены вертикально вверх.

- измеряют расстояние между медиальными лодыжками. Измерение повторяется дважды. Записывается результат лучшей из двух попыток. В норме расстояние должно быть 100 см и более.

Альтернативный метод измерения. Измерение проводится в положении пациента стоя, ноги должны быть при этом максимально расставлены.

Можно использовать метрологический индекс **BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)** [10-12] - пять компонентов, которые отражают подвижность позвоночника и тазобедренных суставов:

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника
- Расстояние от козелка до стены
- Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера)
- Максимальное расстояние между лодыжками
- Ротация в шейном отделе позвоночника

Общий балл 0–10.

Оценка индекса проводится по шкале 0–2 балла или 0–10 балла или по линейному методу расчета.

Индекс BASMI, двухбалльная шкала (0 – 2 балла) – BASMI-2

показатели	выраженность (степень) ограничения подвижности		
	0 – нет нарушений	1 – умеренные нарушения	2 – выраженные нарушения
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (см)	> 10	5 - 10	< 5
Расстояние «козелок – стены» (см)	< 15	15 - 30	> 30
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера) (см)	> 4	2 - 4	< 2

Максимальное расстояние между лодыжками (см)	> 100	70 - 100	< 70
Ротация в шейном отделе позвоночника (°)	> 70°	20 - 70°	< 20°

Для подсчета индекса BASMI по двухбалльной шкале необходимо каждый показатель оценить по 0 – 2 баллам, затем баллы суммируются.

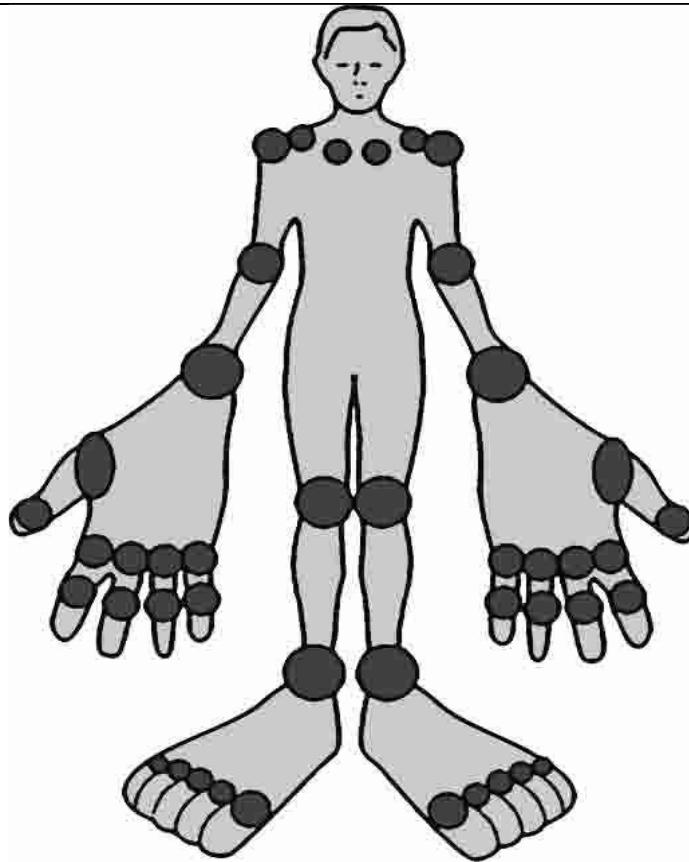
Индекс BASMI, 10-балльная шкала (0 – 10 баллов) – BASMI-10

Баллы	Боковое сгибание в поясничном отд. позвоночника (см)	Расстояние «козелок – стены» (см)	модиф. тест Шобера	Максимальное расстояние между лодыжками (см)	Ротация в шейном отделе позвоночника (°)
0	≥ 20	≤ 10	≤ 7	≥ 120	≥ 85
1	18 – 20	10 – 12,9	6,4 – 7,0	110 – 119,9	76,6 – 85
2	15,9 – 17,9	13 – 15,9	5,7 – 6,3	100 – 109,9	68,1 – 76,5
3	13,8 – 15,8	16 – 18,9	5,0 – 5,6	90 – 99,9	59,6 – 68
4	11,7 – 13,7	19 – 21,9	4,3 – 4,9	80 – 89,9	51,1 – 59,5
5	9,6 – 11,6	22 – 24,9	3,6 – 4,2	70 – 79,9	42,6 – 51
6	7,5 – 9,5	25 – 27,9	2,9 – 3,5	60 – 69,9	34,1 – 42,5
7	5,4 – 7,4	28 – 30,9	2,2 – 2,8	50 – 59,9	25,6 – 34
8	3,3 – 5,3	31 – 33,9	1,5 – 2,1	40 – 49,9	17,1 – 25,5
9	1,2 – 3,2	34 – 36,9	0,8 – 1,4	30 – 39,9	8,6 – 17
10	≤1,2	≥ 37	≥ 0,7	≤ 30	≤ 8,5

Для подсчета индекса BASMI по 10-балльной шкале необходимо каждый показатель оценить по баллам от 0 до 10, затем вычисляется среднее арифметическое значение. Более высокий балл отражает более значимое нарушение подвижности позвоночника.

- оценка состояния суставов с целью выявления периферических артритов, дактилитов;
- Счет суставов** - оценка периферических суставов, которая включает счет 44 суставов:

- грудино-ключичных
- ключично-акромиальных
- плечевых
- локтевых
- лучезапястных
- коленных
- голеностопных
- 10 пястно - фаланговых
- 10 проксимальных межфаланговых суставов кистей
- 10 плюсне - фаланговых



При АС оценивается наличие припухлости 44 суставов без учета степени выраженности изменений каждого отдельного сустава.

- оценка состояния энтеозисов (осмотр и пальпация) для выявления энтеозитов (болезненность и/или припухлость в местах прикреплений сухожилий и связок к костям). Для оценки числа пораженных энтеозисов используется индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [9, 13, 14]

Исследуют 13 областей:

- 1-ые грудино-реберные сочленения (2 области)
- 7-ые грудино-реберные сочленения (2 области)
- задне-верхние ости подвздошных костей (2 области)
- передне-верхние ости подвздошных костей (2 области)
- гребни подвздошных костей (2 области)
- остистый отросток 5-го поясничного позвонка (1 область)
- места прикрепления ахиллова сухожилия (2 области)

Оценивают наличие (1) или отсутствие (0) болезненности. Индекс MASES представляет собой сумму от 0 до 13.

- физикальное обследование пациента (органы дыхания, сердечно-сосудистая система, ЖКТ, мочевыделительная система)

Для определения функционального статуса пациента с АС используется функциональный индекс **BASFI** (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [9, 14, 15] – опросник, состоящий из 10 вопросов, каждый из которых оценивается по ЧРШ/ВАШ за последнюю неделю.

Пациент отвечает на Вопросы «Можете ли Вы...»

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

1. Надеть носки или колготки без посторонней помощи
2. Нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений
3. Дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи
4. Встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи
5. Встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи
6. Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта
7. Подняться вверх на 12–15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь одной ногой на каждую ступеньку)
8. Повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище
9. Заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду)
10. Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)

Индекс вычисляется как среднее значение суммы 10 показателей:

$$\text{индекс BASFI} = (\text{п.1} + \text{п.2} + \text{п.3} + \text{п.4} + \text{п.5} + \text{п.6} + \text{п.7} + \text{п.8} + \text{п.9} + \text{п.10}) / 10$$

Величина индекса колеблется от 0 до 10 (по ЧРШ), или от 0 до 100 (по ВАШ)

Если индекс BASFI ≥ 4 , то у пациента имеются выраженные функциональные нарушения.

Диагноз АС устанавливается согласно Модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984г) [16]. Ранняя (нерентгенологическая) стадия может быть установлена на основании классификационных критериев ASAS (2009г) для аксиального спондилоартиита [17]. Развернутая и поздняя стадии соответствуют диагнозу АС, установленному согласно Модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984г).

Таблица - 2. Диагностические критерии АС

Анкилозирующий спондилит	Аксиальный спондилоартрит
Модифицированные Нью-Йоркские критерии АС (1984г)	Критерии ASAS, 2009г
Клинические критерии: 1. Боли и скованность в нижней части спины, длительностью не менее 3	Для пациентов с болью в спине продолжительностью ≥ 3 месяцев и возрастом начала <45 лет

<p>мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое.</p> <p>2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.</p> <p>3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста).</p> <p>Рентгенологический критерий: Сакроилиит двусторонний (II-IV стадия по Келлгрену) или односторонний (III-IV по Келлгрену)</p> <p>Диагноз достоверного АС устанавливается при наличии рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим признаком. Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность – 98%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Сакроилиит по данным МРТ или рентгенографии • HLA-B27 <p>Признаки спондилоартритов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Воспалительная боль в спине 2. Артрит 3. Энтезит 4. Увеит 5. Дактилит 6. Псориаз 7. Болезнь Крона/язвенный колит 8. Хороший ответ на НПВП 9. Семейный анамнез СпА 10. HLA-B27 11. Повышенный уровень С-РБ <p>Диагноз аксиального спондилоартрита устанавливается:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при наличии сакроилиита (по данным МРТ или рентгенографии) и хотя бы одного признака спондилоартритов, <u>или</u> • при наличии HLA-B27 плюс, по крайней мере, 2 других признака спондилоартритов. <p>Чувствительность 82,9% данных критериев, а специфичность составляет 84,4%</p>
---	---

Лабораторные исследования [1]

Специфические лабораторные тесты АС отсутствуют.

Нередко отмечают увеличение СОЭ, СРБ сыворотки крови, анемию и тромбоцитоз. HLA-B27 экспрессируется у 90-95% пациентов; носительство HLA-B27 коррелирует с более тяжёлым течением заболевания, его выявление может быть полезным для прогнозирования течения заболевания. HLA-B27 не является специфическим тестом для АС.

- общий анализ крови (ОАК) – признаки анемии, тромбоцитоз/тромбоцит, ускорение СОЭ – активность заболевания
- общий анализ мочи (ОАМ) – протеинурия – при поражении почек
- Коагулограмма – по показаниям для выявления нарушений тромбоцитарного звена гемостаза при приеме НПВП, сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы
- БАК (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, общий белок, креатинин, мочевина, мочевая

- кислота, холестерин, глюкоза) – для оценки общего состояния и мониторинга безопасности проводимой терапии
- сывороточный кальций, фосфор, витамин Д, щелочная фосфатаза – по показаниям, выявление остеопороза
 - С – реактивный белок (высокочувствительный метод) – для оценки активности процесса
 - Ревматоидный фактор – отрицательный, определяется однократно с целью дифдиагностики при постановке диагноза
 - HLA-B27 – признак генетической предрасположенности к развитию АС, прогноз течения заболевания; определяется однократно при постановке диагноза
 - ИФА кала на кальпротектин – по показаниям, при наличии симптомов кишечной диспепсии для выявления ВЗК
 - Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном на сифилис, ИФА/ПЦР крови на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В, С; ПЦР на коронавирус SARS-CoV-2 – для дифференциальной диагностики, а также перед назначением и в период проведения ГИБТ или тофацитиниба
 - Антистрептолизин –О – для дифференциальной диагностики при постановке диагноза
 - Определение антител классов IgA, IgM, IgG к бруцелле методом ИФА/ИХЛ/ЭХЛ, Реакции Райта и Хеддельсона – для дифференциальной диагностики при постановке диагноза, перед назначением ГИБТ или тофацитиниба
 - ПЦР, ИФА: антитела классов IgM, IgA к инфекционным агентам (*Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolica*, *Trichomonas vaginalis*) - для дифференциальной диагностики при постановке диагноза
 - Определение суммарных антител к *Treponema pallidum* в сыворотке крови методом ИФА/ИХЛ/ЭХЛ - перед назначением и в период проведения ГИБТ или тофацитиниба
 - Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (Диаскин-тест)/квантифероновый тест – исключение туберкулезной инфекции при назначении ГИБТ или тофацитиниба (ТОФА)
 - Тест на беременность (исследование мочи на хорионический гонадотропин) – перед назначением БПВП, ГИБТ
 - Определение концентрации инflixимаба/голимумаба/адалимумаба методом ИФА/ЭХЛ/ИХЛ и наличие антител к инflixимабу/голимумабу/адалимумабу методом ИФА/ЭХЛ/ИХЛ – по показаниям, при появлении признаков «ускользания»/потери эффекта и других проявлений иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов.

Инструментальные исследования [1, 9]

Методы визуализации являются основными в диагностике аксСпА (АС, нр-аксСпА). К ним относятся: рентгенография, КТ и МРТ-диагностика, ультразвуковая диагностика.

- Инструментальное обследование пациентов с подозрением на АС должно начинаться с проведения стандартной рентгенографии КПС (обзорный снимок таза).

- Рентгенография крестцово-подвздошных сочленений в переднезадней проекции, захватывающая все кости таза и тазобедренные суставы – для диагностики сакроилиита, артрита тазобедренных суставов.
- После установки диагноза рентгенографию таза следует проводить не чаще 1 раза в 2 года при отсутствии коксита.
- При наличии клинических показаний (боль воспалительного характера в нижней части спины и относительно небольшой давности заболевания – до 2-3 лет) и отсутствии достоверных признаков сакроилиита на рентгенограммах целесообразно проведение МРТ КПС с обязательным использованием T1 и T2 FatSat (или T2 STIR) импульсных последовательностей в полукоронарной плоскости с толщиной среза не более 4 мм.
- При наличии клинических показаний (боль воспалительного характера в определенном отделе позвоночника) с целью выявления распространенности процесса, а также дифференциальной диагностики с невоспалительными заболеваниями позвоночника, целесообразно проведение МРТ в режимах T1 и T2 FatSat (или T2 STIR) в сагиттальной проекции с толщиной среза не более 4 мм в T2 FatSat (или T2 STIR) импульсной последовательности.
- КТ КПС целесообразно проводить в случае наличия сомнительных изменений по данным рентгенографии и отсутствия МРТ-признаков достоверного сакроилиита.
- КТ имеет вспомогательную роль в диагностике АС.

Рентгенография

Рентгенологические стадии сакроилиита по Келлгрену:

Рентгенологическая норма: нормальная равномерная ширина суставных щелей. Суставные поверхности четкие, ровные. Вдоль суставной щели с двух сторон определяется узкая полоска кортикальной кости, имеющая четкий и ровный контур. Субхондральный остеосклероз не выявляется. Следует учитывать, что ширина щели крестцово-подвздошного сустава при рентгенографии в норме (после окостенения таза) составляет 3-5 мм, а ширина замыкательной костной пластиинки – не более 0,6 мм в подвздошной кости и не более 0,4 мм в крестце [18].

I стадия (подозрение на наличие изменений) - патологические изменения определяются на ограниченных, незначительных по протяженности участках КПС со стороны крестца и/или подвздошных костей, чаще в центральных и нижних отделах КПС:

- суставная щель обычно равномерная на всем протяжении;
- суставные поверхности нечеткие и/или неровные;
- определяется слабо выраженный субхондральный остеосклероз, чаще в центральных отделах или на отдельных участках суставов, больше со стороны подвздошных костей.

II стадия (минимальные изменения) - патологические изменения определяются в центральных и нижних отделах КПС на большом протяжении суставных поверхностей, как со стороны крестца, так и со стороны подвздошных костей:

- отдельные участки суставной щели с незначительным или умеренно выраженным расширением чередуются с участками сужения;

- различные по протяженности участки суставных поверхностей имеют неровность (эрозии) и нечеткость (размытостью) контуров;
- субхондральный остеосклероз незначительный или умеренно выраженный определяется с обеих сторон суставной щели.

III стадия (умеренные изменения) - распространенность патологических изменений: локализуются в центральных, верхних и нижних отделах КПС на большом протяжении суставных поверхностей, как со стороны крестца, так и со стороны подвздошных костей:

- суставная щель: значительные частичные или на всем протяжении участки расширения чередуются с участками сужения (расширение щели говорит о выраженных деструктивных изменениях в суставах), в отдельных случаях при резко выраженным субхондральном остеосклерозе щели суставов могут не определяться, но замыкальная пластина тазового кольца в нижней части сустава не сливается в единый костный блок;
- суставные поверхности: выявляются множественные эрозии (неровные), часто неровность сочетается с нечеткостью суставных поверхностей;
- субхондральный остеосклероз выраженный и распространенный, определяется с обеих сторон суставной щели, возможен вариант не выраженного остеосклероза, но с обязательным выраженным эрозивным процессом в суставах. На данной стадии СИ субхондральный остеосклероз начинает регрессировать.
- иногда могут выявляться крупные кисты в субхондральном отделе КПС;
- могут появляться единичные или множественные, различные по выраженности, костные мостики (частичный костный анкилоз суставов).

IV стадия (выраженные (терминальные) изменения):

- субхондральный остеосклероз: отсутствует (полностью регрессирует) и/или незначительно выражен на отдельных участках в проекции суставных щелей КПС;
- суставная щель и суставные поверхности: полный костный анкилоз суставов; в верхней половине суставов могут определяться нечетко выраженные участки суставных поверхностей. В нижней половине суставы полностью анкилозированы.

Рентгенологические признаки поражения позвоночника:

- квадратизация позвонков - уменьшение/исчезновение вогнутости тела позвонка в результате локальных эрозивных изменений в области передних отделов тел и углов позвонков и воспаления в передней продольной связке позвоночника (передний спондилит);
- синдесмофиты – вертикально ориентированная оссификация связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца межпозвонкового диска. Они превалируют в области передних и боковых участков тел позвонков и формируют костные мостики между телами позвонков. В поздних стадиях заболевания множественные синдесмофиты соединяются между собой на большом протяжении и формируют «бамбуковый» позвоночник. Синдесмофиты при АС имеют четкий, ровный контур шириной не более 1-2 мм, плавно переходящий от одного тела позвонка к другому;
- эрозирование суставных поверхностей и сужение одного или более межпозвонковых дисков (спондилодисциты). Исходом спондилодисцита может быть кальцификация межпозвонкового диска;

- остеопения/остеопороз позвонков;
- неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов

MPT-диагностика

- MPT может использоваться для диагностики аксСпА у взрослых, определения активности болезни (локальной), выбора терапии и оценки эффективности лечебных мероприятий.
- При отсутствии СИ на рентгенографии, MPT является основным методом диагностики сакроилиита.
- Для диагностики СИ при АС основное значение имеет выявляемый при MPT отек костного мозга в прилежащих к суставу костях - «достоверный сакроилиит». Наличие только синовита КПС, капсулы или энтеозита без субхондрального отека костного мозга/остеита согласуется с диагнозом активного сакроилиита, но не является достаточным для его постановки.
- Достоверный сакроилиит при MPT – это не менее двух участков субхондрального отека костного мозга в области КПС, или по одному участку, но на двух и более последовательных MPT- срезах;
- Отек костного мозга (OKM) по MPT - гиперинтенсивный сигнал на томограммах в STIR-режиме или T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (fat-saturated) и контрастным усилением. Чем сильнее гиперинтенсивный сигнал, тем с большей вероятностью он отражает активное воспаление (интенсивность гиперинтенсивного сигнала аналогична таковому у кровеносных сосудов или ликвора). OKM выглядит как гипоинтенсивный сигнал в T1-взвешенном режиме. Пораженные области костного мозга расположены периартикулярно.
- OKM является характерным для активного сакроилиита, но может обнаруживаться и при другой патологии КПС и костей таза (инфекционный сакроилиит, заболевания крови).
- При MPT можно выявить и другие признаки воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата, такие как синовит и энтеозит (симптомы активного воспаления).

Синовит - гиперинтенсивный сигнала в T1-взвешенном режиме с подавлением сигнала от жировой ткани и контрастным усилением в синовиальной части КПС (аналогичный сигнал от кровеносных сосудов). STIR режим не позволяет отличить воспаление синовиальной оболочки от жидкости в полости сустава.

Энтеозит - гиперинтенсивный сигнал в STIR режиме или в T1- взвешенном изображении с подавлением сигнала от жировой ткани и контрастным усилением в местах прикрепления связок и сухожилий к кости, включая область за суставом (межкостные связки). Сигнал может распространяться на костный мозг и мягкие ткани.

Помимо симптомов активного воспаления КПС при MPT можно выявить признаки поствоспалительных (хроническое воспаление) изменений: склероз, эрозии, дегенеративная пролиферация жировой ткани, анкилоз

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

- УЗИ обладает более высокой чувствительностью при выявлении энтеозита по сравнению с клиническим исследованием.
- УЗИ тазобедренных суставов - информативный метод выявления воспалительного поражения сустава. УЗИ тазобедренных суставов рекомендуется проводить всем больным с АС, предъявляющим жалобы на боли и ограничение движений в этих суставах. Наличие выпота в тазобедренном суставе диагностируется, если расстояние между поверхностью шейки бедренной кости и суставной капсулой превышает 7 мм. Важным моментом при исследовании контраполатеральных суставов является наличие асимметрии шеечно-капсулярного пространства. Разница значений с 2-х сторон более чем 1,5 мм (даже если при этом шеечно-капсулярное пространство не превышает 7 мм) считается признаком патологии.

Кроме того, пациенту АС назначаются следующие инструментальные методы обследования:

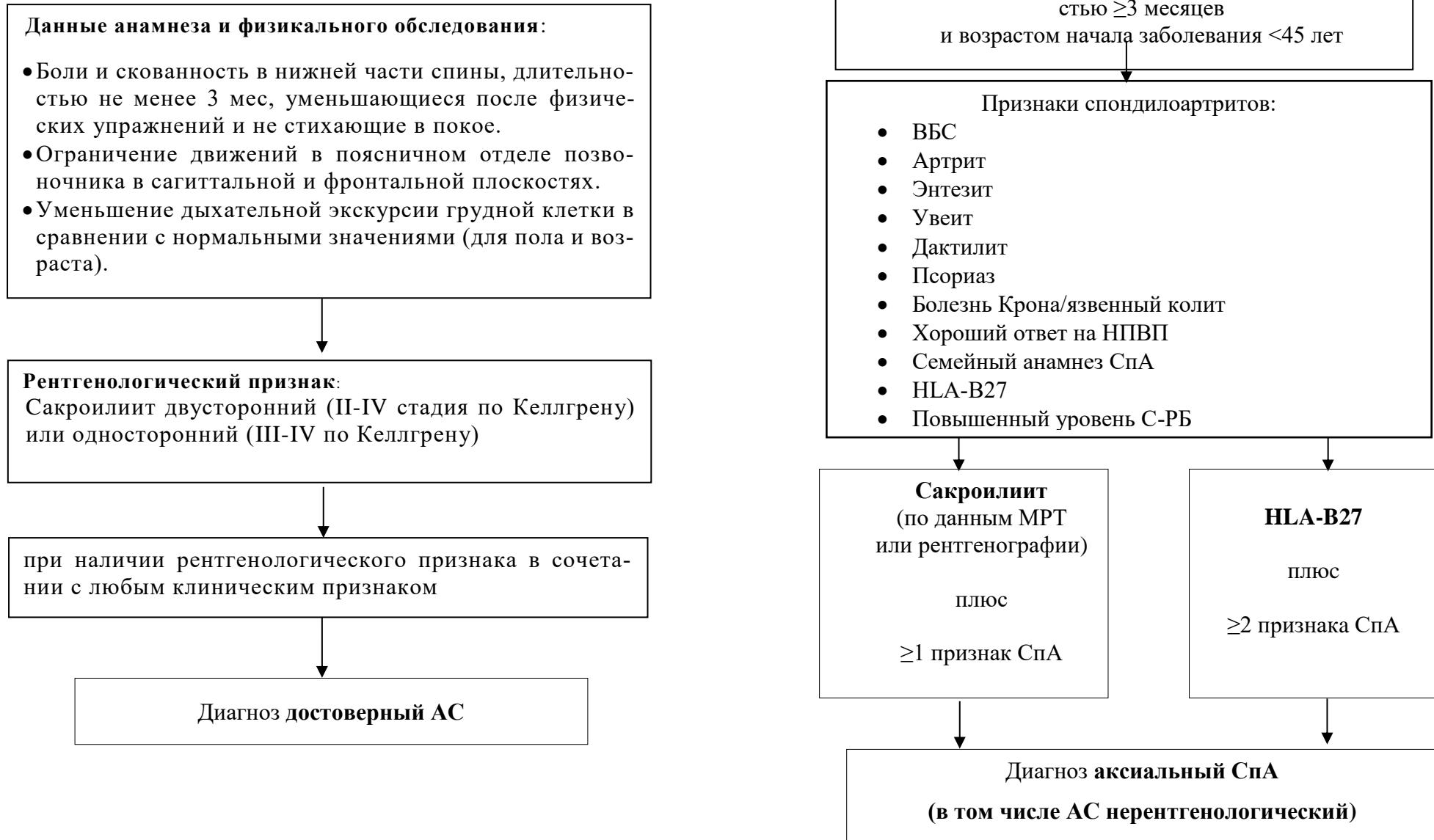
- Рентгенография суставов – по показаниям при наличии периферического артрита
- УЗИ периферических суставов – по показаниям для исключения синовита
- ЭКГ – оценка общего состояния, нарушение проводимости сердца
- ЭхоКГ – при поражении сердца, аорты
- Денситометрия (DEXA) – по показаниям, диагностика остеопороза
- ФЭГДС – для исключения эрозивного, язвенного повреждения желудка, контроля безопасности длительного применения НПВП
- УЗИ органов брюшной полости и почек, органов малого таза – по показаниям
- Рентгенография органов грудной клетки – мониторинг безопасности терапии, исключение противопоказаний для назначения терапии (в частности, ингибиторы ФНО- α , ТОФА)

Показания для консультации специалистов:

- Окулист – диагностика и лечение увеита, ирита, иридоциклита;
- Гастроэнтеролог – диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника, НПВП-гастропатий;
- Дерматолог – диагностика и лечение псориаза;
- Кардиолог – по показаниям, диагностика и лечение аортита, недостаточности аортального клапана или нарушения проводимости;
- Нефролог – по показаниям при поражении почек;
- Ортопед-травматолог – по показаниям при значительных нарушениях функций тазобедренных или коленных суставов, суставов стопы, выраженный кифоз, развитие остеопоротических переломов позвоночника для определения хирургической тактики лечения;
- Уролог/гинеколог – по показаниям для исключения реактивного артрита, связанного с урогенитальной инфекцией
- Инфекционист - по показаниям для исключения артрита, связанного с инфекцией (брucеллез, сальмонеллез, иерсиниоз и тд)
- Фтизиатр – для исключения туберкулеза перед применением ГИБТ, ТОФА, развитие туберкулезной инфекции на фоне применения БПВП (1 раз в 6 месяцев);
- Онколог – по показаниям, при назначении ГИБТ

- Хирург - при подозрении на желудочно-кишечное кровотечение при применении НПВП
- Врач физиотерапевт – физиолечение
- Врач по лечебной физкультуре - подбор лечебных упражнений для улучшения функции суставов и позвоночника.

2.2 Диагностический алгоритм: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [19]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Мышечно-скелетные боли в нижней части спины	Болевой синдром в позвоночнике	Рентгенография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, HLA B-27, ОАК, СРБ	При невоспалительном поражении позвоночника боли обычно усиливаются от движений, утренняя скованность отсутствует либо кратковременна, движения ограничиваются чаще только в одной плоскости
Болезнь Шейермана-Мая (юношеский кифоз)	Поражается грудной отдел позвоночника, возможны изменения в пояснично-грудном отделе, также встречаются распространенные формы поражения позвоночника	Рентгенография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, HLA B-27, ОАК, СРБ	Боли обычно усиливаются при движении, на МРТ позвоночника – гиперкифоз, сильный деформационный наклон позвоночника вперед, треугольной формы позвонки, грыжи Шморля, а также утолщения передних продольных связок
Инфекционный спондилит и спондилодисцит	Боль локализованная, без четкого суточного ритма и связи с нагрузкой	Рентгенография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, HLA B-27, ОАК, СРБ. Серологическое исследование для выявления антител к возбудителям инфекций (реакция Райта, Хаддельсона), позитивные туберкулиновые пробы	Симптомы общей инфекционной интоксикации организма (лихорадка, слабость, потливость); характерные изменения на рентгенограмме (выявление «натёчников» в околопозвоночных мягких тканях), корешковый характер болевого синдрома.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Общие принципы ведения [20]:

- АС, нр-аксСпА являются потенциально тяжелым заболеваниями, с разнообразными клиническими проявлениями, обычно требующими мультидисциплинарного подхода, координируемого ревматологом.
- Основная цель лечения больных аксСпА (АС, нр-аксСпА) – максимальное улучшение качества жизни, обусловленное здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения/нормализации двигательной функции и социальной активности.

В рамках стратегии «лечение до достижении цели» основной целью является достижение ремиссии, в качестве альтернативной цели – достижение низкой активности заболевания. Активность заболевания приводит к появлению новых синдесмофитов у пациентов с аксСпА [21, 22].

- Оптимальное ведение больных аксСпА требует комбинации нефармакологических и фармакологических лечебных мероприятий.
- Лечение больных должно быть нацелено на наилучший исход и основываться на общем решении пациента и ревматолога.
- Персонифицированная терапия согласно выраженности клинических проявлений болезни, наличия факторов неблагоприятного прогноза и общего клинического статуса (пол, возраст, коморбидность, проводимая сопутствующая терапия, психосоциальные факторы, экономическое благосостояние).

Первичная профилактика [1]: отсутствует.

Возможно медико-генетическое консультирование для определения риска развития АС у ребёнка, рожденного от родителей с заболеванием.

Рекомендовано проводить скрининговые мероприятия в целях ранней диагностики АС среди лиц в возрасте менее 30 лет с хроническими болями в нижней части спины, у которых имеется риск развития данного заболевания (наличие АС или других заболеваний из группы СпА у родственников первой степени родства или др.).

Вторичная профилактика [1]: Профилактические мероприятия сводятся к предотвращению обострения заболевания и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

3.1 Немедикаментозное лечение [1, 20, 23]

Основное место немедикаментозного лечения занимают образование пациентов (обучение, например, в школах для пациентов) и ежедневная лечебная физкультура (ЛФК)

- Систематические занятия ЛФК улучшают течение и прогноз заболевания.
- Занятия ЛФК должны быть постоянными
- Обучение пациентов состоит из предоставления информации о заболевании, принципах терапии, методов немедикаментозного и медикаментозного лечения
- Отказ от курения

3.2 Медикаментозное лечение [1, 20, 23]

- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Анальгетики
- Глюокортикоиды (ГК)
- Базисные противовоспалительные препараты
- Генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы ФНО- α , интерлейкина – 17), тофаситиниб

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- НПВП являются препаратами первой линии и рекомендуются для непрерывного приема для замедления прогрессирования болезни при наличии у пациента боли, скованности [24, 25].
- НПВП должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания.
- Непрерывное использование НПВП предпочтительнее применения «по требованию». Решение о постоянном применении НПВП принимается с учетом наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, в частности заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза.
- Использование НПВП в режиме «по требованию» возможно после достижения клинической ремиссии (по индексу ASDAS), лабораторной и МРТ-ремиссии (полное исчезновение острых воспалительных изменений в позвоночнике, КПС и тазобедренных суставах (при наличии коксита)).
- Отсутствие факторов риска прогрессирования заболевания (индекс активности BASDAI ≥ 4 , повышение уровня СРБ в 3 раза и более, наличие синдромов, воспалительных и посттравматических изменений по данным МРТ позвоночника) и/или наличие полного анкилоза позвоночника являются показанием для назначения НПВП в режиме «по требованию».
- Неэффективность или неполная эффективность первого НПВП является показанием для замены другим. Не рекомендуется одновременное назначение двух НПВП и более.
- Перед назначением НПВП необходимо оценить риск возникновения или ухудшения течения имеющейся желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой или почечной патологии, системе гемостаза (нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза).
- Пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений рекомендуется назначение НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы.
- Назначение пациентам стандартных БПВП или ГИБП не является основанием для отмены НПВП.
- При длительном применении НПВП на протяжении всего времени приема препаратов необходимо регулярно проводить оценку безопасности лечения: ОАК (с подсчетом тромбоцитов), ОАМ, коагулограмма (при необходимости), АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, креатинин, мочевина, скорость клубочковой фильтрации, эзофагогастродуоденоскопия, контроль АД [1].
- Пациентам с аксиальным спондилоартритом, соответствующим критериям ASAS, рекомендуется назначать НПВП по тем же принципам, что и пациентам АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям

Анальгетики

Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут использоваться в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения для контроля боли у пациентов, у которых НПВП недостаточно эффективны, противопоказаны и/или плохо переносятся [1, 20].

Глюкокортикоиды (ГК) [1, 20]

- Системное применение ГК как при аксиальной форме АС, так и при наличии артрита (ов) периферических суставов не рекомендуется. Исключение: сочетание АС с ВЗК
- Локальное введение ГК можно использовать при периферическом артрите, сакроилиите и энтеозитах. Повторные инъекции в один и тот же сустав проводятся не чаще 3 раз в год.
- Местное лечение эффективно приuveите
- Применение высоких доз ГК («пульс-терапия») имеет краткосрочный эффект и может быть использовано в отдельных клинических ситуациях. У больных с высокой активностью, недостаточным эффектом НПВП, БПВП можно использовать «пульс-терапию» в течение 1-3 дней.

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [1, 20, 23]

- Для лечения АС только с поражением аксиального скелета не рекомендуется назначение сульфасалазина, метотрексата или лефлуномида.
- Сульфасалазин (в дозе до 3 г/сут) может использоваться у пациентов с периферическим артритом. Эффективность терапии оценивается не ранее чем через 3 мес.
- Лечение метотрексатом может быть рассмотрено у пациентов с периферическим артритом, а также при поражении тазобедренных суставов (коксит)

Генно-инженерные биологические препараты, таргетные синтетические БПВП [1, 20, 23]

- Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) должна назначаться пациентам со стойкой высокой активностью заболевания, несмотря на применение традиционных методов терапии (НПВП, БПВП, ГК); обычно начинают с ингибиторов ФНО- α
- ГИБТ назначается при ASDAS $> 2,1$ или BASDAI > 4 , повышенным СРБ и/или активным воспалением КПС/позвоночника по данным МРТ
- Терапия ингибиторами ФНО-альфа должна быть назначена больному с установленным диагнозом АС при стойкой высокой активности заболевания, которая сохраняется несмотря на терапию НПВП при аксиальном варианте, и применении сульфасалазина и локальной терапии ГК при периферическом артрите, а именно:

- 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 3 г (не менее 2 г) 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)uveита, без учета активности болезни
- 3) При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС быстро прогрессирующего коксита, без учета активности болезни.

- Эффективность всех разрешенных к использованию при АС ингибиторов ФНО – α (ИНФ, АДА, ЭТН, ГЛМ, ЦЗП) в отношении основных клинических проявлений АС

(боль, скованность, периферические артриты, энтеозиты) практически одинакова. Рекомендаций в качестве предпочтительного выбора какого-либо конкретного ингибитора ФНО- α нет [26]. Однако, необходимо учитывать наличие внесуставных проявлений, таких какuveит, ВЗК, псориаз. При выборе конкретного ингибитора ФНО- α следует взвесить предпочтения пациента относительно частоты и пути введения.

- Пациенты, принимающие инфликсимаб, могут иметь повышенный риск развития туберкулеза и инфекций в целом [27, 28].
 - Ингибиторы ФНО- α , отличные от инфликсимаба – этанерцепт, следует рассматривать для пациентов с повышенным риском заражения туберкулезом.
 - Пациентам с АС и рецидивирующимuveитом рекомендуется лечение моноклональными антителами к ФНО- α по сравнению с лечением другими биологическими препаратами [29-33]. Адалимумаб или инфликсимаб предпочтительнее этанерцепта для лечения АС с рецидивирующимuveитом.
 - Пациентам с АС и ВЗК рекомендуется лечение моноклональными антителами к ФНО- α . Инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб одобрены для лечения болезни Крона, а инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб одобрены для лечения язвенного колита. Этанерцепт не рекомендуется (противопоказан) для лечения этих заболеваний [34-38]. Выбор конкретного моноклонального антитела к ФНО- α должен производиться после консультации пациента гастроэнтерологом.
 - У пациентов с сопутствующим язвенным колитом, если лечение ингибиторами ФНО- α невозможно, применение тофацитиниба следует рассматривать в качестве альтернативы [39].
 - При наличии только аксиальных симптомов АС не обязательно назначение синтетических БПВП перед терапией ингибиторами ФНО- α и одновременно с ней
 - Эффективность терапии ингибиторами ФНО- α выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при развернутой и поздней стадии заболевания они часто дают хороший клинический эффект.
 - Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС, получающих ингибиторы ФНО- α даже при полном анкилозе позвоночника по данным рентгенологического исследования.
 - Перед назначением ингибиторов ФНО- α рекомендовано проводить двойной скрининг на туберкулез – внутрикожная проба (проба Манту или Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (Диаскинтест)) и рентгенография легких с последующим их повторением каждые 6 месяцев на фоне терапии.
- Внутрикожная проба может быть заменена на квантифероновый тест.
- Больным с АС, у которых имеются признаки возможного латентного туберкулеза (туберкулез в анамнезе или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки), до начала ГИБТ должны быть даны рекомендации по профилактической противотуберкулезной терапии (консультация фтизиатра).
 - При наличии клинических данных пациенты с АС должны обследоваться в отношении возможных онкологических заболеваний. В случае выявления злокачественной опухоли анти-ФНО терапия не назначается, а в случае применения ингибиторов ФНО- α лечение данными препаратами должно прекращаться.

- При потере эффективности одного из ингибиторов ФНО- α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого ингибитора ФНО- α или ингибиторов интерлейкина-17 (ИЛ-17).
- При первичной неэффективности ингибиторов ФНО- α рекомендуется лечение ингибиторами ИЛ-17 (секукинумабом или иксекизумабом) [23].
- При первичной неэффективности ингибиторов ФНО- α не рекомендуется назначать ГИБП, отличные от ингибиторов ФНО- α /ИЛ-17, или добавлять сульфасалазин, метотрексат [23]
- Если противопоказанием к применению ингибиторов ФНО- α было наличие застойной сердечной недостаточности или демиелинизирующего заболевания, рекомендуются ингибиторы ИЛ-17
- У пациентов с сопутствующей болезнью Крона не рекомендуется секукинумаб [40-42]. Повышенный риск обострения ВЗК также возникает при приеме иксекизумаба [43].
- Секукинумаб эффективен у пациентов с аксСпА и сопутствующем псориазе [44].
- Секукинумаб и иксекизумаб не рекомендуются пациентам с рецидивирующими увеитом; моноклональные антитела к ФНО- α являются лучшим вариантом.
- Лечение ритуксимабом, абатацептом, устекинумабом или ингибиторами IL-6 не рекомендуется даже пациентам с противопоказаниями к ингибиторам ФНО- α из-за недостаточной эффективности [23].
- Тофацитиниб - потенциальный препарат второй линии для пациентов с противопоказаниями к иФНО- α , за исключением инфекций [45].
- Оценка эффективности ГИБТ проводится через 12 недель. Ответ должен оцениваться тем же индексом, который был использован для инициирования ГИБТ: либо ASDAS, либо BASDAI. Для продолжения ГИБТ требуется клинически значимое улучшение ASDAS на $\geq 1,1$, для BASDAI – на $\geq 2,0$ [20].
- При достижении клинического эффекта, не следует снижать дозу ГИБП или удлинять интервал между введениями или его отменять [23].
- При достижении клинического эффекта и сохранении его, как минимум, в течении 6 месяцев у пациентов, принимающих ГИБП и синтетические БПВП, НПВП рекомендуется отменить синтетические БПВП, НПВП и продолжать лечение ГИБП [20, 23].
- Прекращение лечения ГИБТ, в частности ингибиторы ФНО- α , может быть рассмотрено у пациентов с устойчивой ремиссией (то есть несколько лет) с ожиданием того, что только у одной трети пациентов не будет рецидива. При выборе этого решения следует руководствоваться предпочтениями пациента. В целом, прекращение приема ГИБП не рекомендуется из-за вероятности повторения симптомов [23].
- Пациентам с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, соответствующим критериям ASAS, и наличием повышенного СРБ и / или активном воспалении КПС или позвоночника по данным МРТ рекомендуется назначать ГИБТ по тем же принципам, что и пациентам АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям [1, 23].
- Подбор, определение показаний и противопоказаний для ГИБП и их первое инфузционное введение проводится в специализированных ревматологических стационарах, персонал которых обладает навыками проведения ГИБТ, имеющих необходимое оборудование и лекарственные препараты для оказания помощи пациентам в случае

развития инфузионных реакций. Последующие инфузионные введения должны проводиться исключительно в кабинетах антицитокиновой (биологической) терапии, а при их отсутствии – в палате (отделении) дневного стационара при ревматологическом отделении (стационаре), а также в стационар замещающих учреждениях при наличии палаты интенсивной терапии / отделения реанимации и интенсивной терапии. Препараты, вводимые шприц-ручкой (смартджектом) предполагают самостоятельное введение пациентом, желательно под контролем лечащего врача.

Кроме того, пациентам назначается соответствующая терапия при развитии осложнений заболевания (системный остеопороз, атеросклероз и др), коморбидных состояний и побочных эффектов (нежелательных лекарственных реакций) проводимой терапии (например, НПВП –гастропатии, токсический гепатит, нефропатии, артериальная гипертензия), а также возможна симптоматическая терапия мышечного спазма, нарушений микроциркуляции [46-55].

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	Раствор, в/м 75 мг в сутки 5 – 10 дней	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	Таблетки, внутрь 100 – 150 мг в сутки длительно	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Мелоксикам	Раствор, в/м 15 мг в сутки 5 – 10 дней	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Мелоксикам	Таблетки, внутрь 15 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Раствор, в/м, в/в кап 8-16 мг в сутки 5-10 дней	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Таблетки, внутрь 8-32 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Ацеклофенак	Таблетки, внутрь 100 - 200 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Эторикоксиб	Таблетки, внутрь 60-120 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Индометацин	Таблетки, внутрь 150 мг в сутки длительно	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кетопрофен	Раствор, в/м 2 мл в сутки 5-10 дней	B [1, 20, 23]

Нестероидный противовоспалительный препарат	Кетопрофен	Таблетки, внутрь 200 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Ибупрофен	Таблетки, внутрь 800 - 1200 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Напроксен	Таблетки, внутрь 500 –1000 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Этодолак	Таблетки, внутрь 400–800 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Целекоксиб	Капсулы, внутрь 200 – 400 мг в сутки длительно	А [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Пироксикам	Капсулы, внутрь 10 – 20 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Противомикробное и противовоспалительное кишечное средство	Сульфасалазин	Таблетки внутрь 2000-3000 мг в сутки, длительно	В [1, 20, 23]
Противоопухолевое средство - антиметаболит, иммунодепрессивное средство	Метотрексат	Таблетки внутрь 10 – 15 мг в неделю, длительно	C [1]
Противоопухолевое средство - антиметаболит, иммунодепрессивное средство	Метотрексат	Раствор п/к 10 – 15 мг в неделю, длительно	C [1]
Синтетический глюкокортикоидный гормональный препарат	Бетаметазон	Суспензия для инъекций 1 мл (2мг/мл+5мг/мл) внутрисуставно	В [1, 20, 23]
Селективные иммунодепресанты - химерные моноклональные антитела к ФНО- α	Инфликсимаб	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг в/в капельно из расчета 3-5 мг/кг массы тела по схеме (0,2,6 недели, затем каждые 6 недель), длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Химерные моно-клональные антитела к ФНО- α	Биосимиляр инфликсимаба	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг в/в капельно из расчета 3-5 мг/кг массы тела по схеме (0,2,6 недели, затем каждые 6 недель), длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Рекомбинантный химерный белок к рецептору ФНО- α и лимфотоксину	Этанерцепт	Раствор п/к 50 мг в неделю, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО- α	Адалиумаб	Раствор п/к 40 мг в 2 недели, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО- α	Голимумаб	Раствор п/к 50 мг в месяц, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Моноклональные антитела к ФНО- α	Цертодизумаба пегол	Раствор, п/к по схеме: 400 мг в виде двух п/к инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и на четвертой неделе лечения; затем 200 мг 1 раз в 2 недели, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Иммунодепрессант - человеческие моноклональные антитела к интерлейкину 17	Секукинумаб	Раствор, п/к 150 мг на 0, 1, 2, 3 неделе, затем по 150 мг 1 раз в месяц, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Иммунодепрессант - гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину 17	Иксекизумаб	Раствор, п/к 80 мг на 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 неделе, затем каждые 4 недели, длительно (год и более)	A [23, 56]
Селективные иммунодепрессанты - селективный ингибитор Янус-киназ (JAK)	Тофацитиниб	Таблетки, внутрь 10 мг в сутки, длительно (год и более)	B [23, 57, 58]

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Анальгезирующее ненаркотическое средство	Парацетамол	Таблетки, внутрь 500 мг – 3 г в сутки 3-5 дней	C [1, 20]
Опиоидный анальгетик	Трамадол	Раствор, в/м, в/в 50 -100 мг в сутки 1 - 3 дня	C [1, 20]
Опиоидный анальгетик	Трамадол	Таблетки, внутрь 50 – 100 мг в сутки 1 – 3 дня	C [1, 20]
Витамин	Фолиевая кислота	Таблетки, внутрь 10-15 мкг в неделю	B [47]

Перечень дополнительных лекарственных средств (для лечения внескелетных проявлений, в том числе мышечного спазма, нарушений микроциркуляции, осложнений заболевания, побочных эффектов проводимой терапии).

При поражении глаз руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по офтальмологии:

- Клинический протокол: Острый и подострый иридоциклит.
- Клинический протокол: Глаукома вторичная вследствие других болезней глаз.
- Клинический протокол: Катаракта.

При сердечно-сосудистой патологии, атеросклероза руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по кардиологии:

- Клинический протокол: Артериальная гипертензия.
- Поражение клапанного аппарата сердца с поражением митрального, аортального и триkuspidального клапанов с развитием недостаточности или стеноза: Клинический протокол: Хроническая сердечная недостаточность.
- Клинический протокол: Нарушения проводимости сердца (АВ-блокада).

При поражении почек руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по нефрологии:

- Клинический протокол: Амилоидоз почек.
- Клинический протокол: Нефротический синдром.
- Клинический протокол: Хроническая болезнь почек у взрослых.

При наличии внесуставных проявлений заболевания, диспептических явлений и/или длительном применении НПВП, и/или иммунодепрессантов руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по гастроэнтерологии:

- Клинический протокол: Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.
 - Клинический протокол: Болезнь Крона.
 - Клинический протокол: Язвенный колит.

При холестазе, токсическом гепатите, панкреатите:

- Клинический протокол: Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых.
- Клинический протокол: Хронический холецистит.
- Клинический протокол: Хронический панкреатит у взрослых.

При развитии анемии руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по гематологии:

- Клинический протокол: Железодефицитная анемия.

При развитии остеопороза руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами МЗ РК по ревматологии:

- Клинический протокол: Остеопороз.

При развитии мышечного гипертонуса и нарушения периферической микроциркуляции руководствоваться утвержденными Клиническими протоколами по неврологии:

- Клинический протокол: Остеохондроз позвоночника.

3.3 Хирургическое вмешательство – см. пункт 5.4

3.4 Дальнейшее ведение [1]

Наблюдение ревматолога. Динамическое наблюдение; частота осмотров пациентов должна быть индивидуальной и зависеть от течения и активности болезни, тяжести и проводимой терапии. Оценку эффективности и безопасности терапии рекомендуется проводить каждые 1- 3 месяца до достижения ремиссии или низкой активности, далее каждые 3-6 месяцев

Мониторинг клинико-лабораторной активности, динамики рентгенологической прогрессии АС и безопасности проводимой медикаментозной терапии включает:

	Показатели	Частота определения
1	Оценка подвижности позвоночника, состояния энтезисов, периферических суставов	исходно, затем 1 раз в 6 месяцев
2	Индекс активности BASDAI, ASDAS	Исходно, затем на каждом осмотре
3	Контроль АД	на каждом осмотре
4	ОАК (с подсчетом тромбоцитов), ОАМ	исходно, через 1 месяц, затем 1 раз в 3 месяца
5	Коагулограмма	по показаниям
6	АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, креатинин, мочевина, СРБ	исходно, через 1 месяц, затем 1 раз в 3 месяца
7	Липидный спектр	1 раз в год (для пациентов старше 40 лет)
8	Скорость клубочковой фильтрации	исходно, затем 1 раз в год, при необходимости – 1 раз в 3 мес
9	Эзофагогастродуоденоскопия	по показаниям
10	ЭКГ, ЭХОКГ	исходно, затем по показаниям
11	Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год, при приеме ГИБТ – 1 раз в 6 месяцев
12	Рентгенография позвоночника	исходно, затем – по показаниям не чаще 1 раза в 2 года
13	Рентгенография суставов (при поражении)	исходно, затем не чаще 1 раза в год
14	МРТ КПС	по показаниям – исходно, затем при назначении ГИБТ
15	МРТ позвоночника	по показаниям – исходно, затем при назначении ГИБТ
16	Денситометрия (DEXA)	по показаниям

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.

Рекомендовано ежедневное выполнение пациентом специальных физических упражнений, направленных на поддержание достаточной амплитуды движений позвоночника, крупных суставов, а также профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и болезней органов дыхания (аэробные упражнения).

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, травмы и др.), отказаться от курения.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- достижение ремиссии/низкой активности заболевания (по индексам активности),
- максимально улучшенное качество жизни, посредством контроля симптомов воспаления, нормализации двигательной функции и социальной активности,
- снижение/купирование темпа прогрессирования рентгенологических изменений.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Отсутствие эффекта от амбулаторного лечения
- Подбор или коррекция БПВП/ГИБТ
- Высокая степень активности АС без внескелетных проявлений
- АС с внескелетными проявлениями умеренной и высокой степени активности
- Развитие интеркуррентной инфекции, осложнений болезни или лекарственной терапии.
- Плановое проведение первых 1-2 инфузий ГИБТ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Высокая и очень высокая степень активности с выраженным болевым синдромом аксиальной и внеаксиальной локализации, с выраженными внескелетными проявлениями.
- Развитие тяжелой интеркуррентной инфекции у пациента, получающего БПВП/ГИБТ.
- Осложнения лекарственной терапии (тяжелые гематологические и геморрагические осложнения, поражение легких, ЖКТ, токсический гепатит)
- Развитие полной атриовентрикулярной блокады (в целях установки искусственного водителя ритма) - в профильное кардиохирургическое отделение
- Проведение экстренных хирургических вмешательств на суставах, позвоночнике

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



Немедикаментозное лечение:

Режим 3;

Диета №15

отказ от курения;

лечебная физкультура;

5.3 Медикаментозное лечение:

Основу лекарственной терапии АС составляют НПВП, базисные противовоспалительные препараты (при наличии периферических артритов,uveитов), ГИБП.

У больных с высокой активностью, недостаточным эффектом НПВП можно использовать внутривенное введение высоких доз ГК (250 - 1000 мг) в течение 1-3 дней («пульс-терапия»).

В составе комбинированной терапии можно использовать миорелаксанты [46], препараты, улучшающие микроциркуляцию [55]. Использование миорелаксантов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию позволяет быстрее снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние пациентов.

При наличии у пациентов осложнений заболевания, сопутствующих заболеваний, а также побочных эффектов проводимой терапии рекомендована соответствующая терапия (гепатопротекторы, гастропротекторы, гипотензивные препараты, статины, препараты кальция, витамина Д3, бисфосфонаты) – см. пункт 3.2. (Перечень дополнительных лекарственных средств)

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	Раствор, в/м 75 мг в сутки 5 – 10 дней	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	Таблетки, внутрь 100 – 150 мг в сутки длительно	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Мелоксикам	Раствор, в/м 15 мг в сутки 5 – 10 дней	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Мелоксикам	Таблетки, внутрь 15 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Раствор, в/м, в/в кап 8-16 мг в сутки 5-10 дней	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Таблетки, внутрь 8-32 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Ацеклофенак	Таблетки, внутрь 100 - 200 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Эторикоксиб	Таблетки, внутрь 60-120 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Индометацин	Таблетки, внутрь 150 мг в сутки длительно	A [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кетопрофен	Раствор, в/м 2 мл в сутки 5-10 дней	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кетопрофен	Таблетки, внутрь 200 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Ибuproфен	Таблетки, внутрь 800 - 1200 мг в сутки длительно	B [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный	Напроксен	Таблетки, внутрь	B [1, 20, 23]

препарат		500 –1000 мг в сутки длительно	
Нестероидный противовоспалительный препарат	Этодолак	Таблетки, внутрь 400–800 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Целекоксиб	Капсулы, внутрь 200 – 400 мг в сутки длительно	А [1, 20, 23]
Нестероидный противовоспалительный препарат	Пироксикам	Капсулы, внутрь 10 – 20 мг в сутки длительно	В [1, 20, 23]
Противомикробное и противовоспалительное кишечное средство	Сульфасалазин	Таблетки внутрь 2000-3000 мг в сутки, длительно	В [1, 20, 23]
Противоопухлевое средство - антиметаболит, иммунодепрессивное средство	Метотрексат	Таблетки внутрь 10 – 15 мг в неделю, длительно	С [1]
Противоопухлевое средство - антиметаболит, иммунодепрессивное средство	Метотрексат	Раствор п/к 10 – 15 мг в неделю, длительно	С [1]
Синтетический глюкокортикоидный гормональный препарат	Бетаметазон	Суспензия для инъекций 1 мл (2мг/мл+5мг/мл) внутрисуставно	В [1, 20, 23]
Селективные иммунодепресанты - химерные моноклональные антитела к ФНО- α	Инфликсимаб	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг в/в капельно из расчета 3-5 мг/кг массы тела по схеме (0,2,6 недели, затем каждые 6 недель), длительно (год и более)	А [1, 20, 23]
Химерные моно-клональные антитела к ФНО- α	Биосимиляр инфликсимаба	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг в/в капельно из расчета 3-5 мг/кг массы тела по схеме (0,2,6 недели, затем каждые 6 недель), длительно (год и более)	А [1, 20, 23]
Рекомбинантный химерный белок к рецептору ФНО- α и лимфотоксину	Этанерцепт	Раствор п/к 50 мг в неделю, длительно (год и более)	А [1, 20, 23]
Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО- α	Адалимумаб	Раствор п/к 40 мг в 2 недели, длительно (год и более)	А [1, 20, 23]
Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО- α	Голимумаб	Раствор п/к 50 мг в месяц, длительно (год и более)	А [1, 20, 23]

Моноклональные антитела к ФНО-α	Цертолизумаб пэгол	Раствор, п/к по схеме: 400 мг в виде двух п/к инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и на четвертой неделе лечения; затем 200 мг 1 раз в 2 недели, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Иммунодепрессант - человеческие моноклональные антитела к интерлейкину 17	Секукинумаб	Раствор, п/к 150 мг на 0, 1, 2, 3 неделе, затем по 150 мг 1 раз в месяц, длительно (год и более)	A [1, 20, 23]
Иммунодепрессант - гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину 17	Иксекизумаб	Раствор, п/к 80 мг на 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 неделе, затем каждые 4 недели, длительно (год и более)	A [23, 56]
Селективные иммунодепрессанты - селективный ингибитор Янус-киназ (JAK)	Тофацитиниб	Таблетки, внутрь 10 мг в сутки, длительно (год и более)	B [23, 57, 58]

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакотера певтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Опиоидный анальгетик	Трамадол	Раствор, в/м, в/в 50 -100 мг в сутки короткий курс	C [1, 20]
Опиоидный анальгетик	Трамадол	Таблетки, внутрь 50 – 100 мг в сутки короткий курс	C [1, 20]
Витамин	Фолиевая кислота	Таблетки, внутрь 10-15 мкг в неделю	B [47]
Синтетический глюкокортикоидный гормональный препарат	Метилпреднизолон	Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 250 мг в сутки, 1-3 дня	C [1, 59]

5.4 Хирургическое вмешательство [1, 20]:

Хирургическое лечение у больных АС показано при развитии осложнений заболевания: тяжелых инвалидизирующих деформаций позвоночника, переломах позвонков, стенозе позвоночного канала, выраженному поражению суставов (в первую очередь, тазобедренных), сердца, аорты, глаз (тяжелыеuveиты).

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава следует рассматривать у пациентов с рефрактерной болью или инвалидизирующим структурным повреждением.

Руководствоваться Клиническим протоколом: Эндопротезирование тазобедренного сустава.

При тяжелом поражении коленных суставов руководствоваться Клиническим протоколом: Эндопротезирование коленного сустава.

Остеотомия позвоночника может быть рассмотрена у пациентов с тяжелой инвалидизирующей деформацией.

5.5 Дальнейшее ведение: см. пункт 3.4

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- снижение клинико-лабораторной активности;
- замедление прогрессирования заболевания;
- предотвращение осложнений заболевания;
- улучшение качества жизни;
- предотвращение инвалидизации пациентов.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Дильманова Дина Сатыбалдиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ревматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

2) Ан Ирина Константиновна - Главный областной ревматолог УЗ ВКО, председатель филиала «Независимое общество Ревматологов по ВКО», врач высшей категории.

3) Аманжолова Айнаш Сейдахметовна – ассистент кафедры ревматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», врач ревматолог высшей категории.

4) Ералиева Бибихан Абдалиевна – кандидат медицинских наук, врач клинический фармаколог КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №4» Управления общественного здоровья г.Алматы, главный внештатный клинический фармаколог Управления общественного здоровья г.Алматы.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

6.3 Рецензенты:

1) Тогизбаев Галымжан Асылбекович главный внештатный ревматолог МЗ РК, доктор медицинских наук, профессор, председатель РОО «Казахская коллегия ревматологии».

2) Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», врач ревматолог высшей категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с.
- 2) Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000–8. doi:10.1002/art.20990.
- 3) Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
- 4) Lukas C, Landewe' R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.
- 5) Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53. doi:10.1136/ard.2010.138594
- 6) Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65–73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582
- 7) Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1072–7. doi:10.1136/ard.2006.064543
- 8) Sieper J., van der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 784–788. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- 9) J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl II):ii1–ii44. doi:10.1136/ard.2008.104018
- 10) van der Heijde D, Landewe' R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis* 2008;67:489–93.
- 11) Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694–8.
- 12) Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995;22:1609.
- 13) Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe' R, van ver Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127–32.
- 14) Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующими спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-35
- 15) Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol* 1995;34:793–4.

- 16) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
- 17) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – №68. – P. 777–783
- 18) А.Б. Смирнов. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). – М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. – 112 с.; ил.
- 19) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). Ассоциация ревматологов России. Москва, 2013
- 20) van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
- 21) Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455–61. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205178
- 22) Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2114–18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209209
- 23) Michael M. Ward, Atul Deodhar, Lianne S. Gensler et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613 DOI 10.1002/art.41042
- 24) Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
- 25) Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438–43.
- 26) Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and Bayesian network metaanalysis. *J Rheumatol* 2018;45:481–90.
- 27) Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and longterm extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1872–85.

- 28) Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1065–71.
- 29) Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447–51. doi:10.1002/art.21197
- 30) van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2014;41:1843–8. doi:10.3899/jrheum.131289
- 31) Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:838–44. doi:10.1002/acr.22848
- 32) Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 226 9. doi:10.1136/ard.2008.103192
- 33) Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 437–40. doi:10.1001/archopht.121.4.437
- 34) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- 35) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56: 1232–9. doi:10.1136/gut.2006.106781
- 36) Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–38. doi:10.1056/NEJMoa067594
- 37) Song IH, Appel H, Haibel H, et al. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol* 2008;35:532–6.
- 38) Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2016.
- 39) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–36
- 40) Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–700. doi:10.1136/gut-jnl-2011-301668
- 41) Targan SR, Feagan BG, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Blosch C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;143:e26.

- 42) Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48
- 43) Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bachelez H, Romiti R, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: a presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:441–8
- 44) Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38. doi:10.1056/NEJMoa1314258
- 45) Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week,randomised, placebo-controlled,dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340–7.
- 46) Дубинина ТВ, Кузяков СН, Сухарева МЛ, Эрдес ШФ. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(Прил 1):38-42
- 47) Beverley Shea, Michael V Swinden , Elizabeth Tanjong Ghogomu , et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/full>
- 48) Carla J Gargallo, Carlos Sostres, Angel Lanas. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol*.2014 Dec;12(4):398-413.
- 49) Gianluca Sambataro, Domenico Sambataro, and Riccardo Polosa. Emerging potential for bisphosphonates in the treatment of axial spondyloarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017 Jun; 8(6-7): 97–99. doi: 10.1177/2040622317702363
- 50) Alicia M Hinze, Grant H Louie. Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2016 Dec;2(4):271-282. doi: 10.1007/s40674-016-0055-6
- 51) Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
- 52) Eirik Ikdahl , Jonny Hisdal , Silvia Rollefstad , et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 8;17:279.doi: 10.1186/s13075-015-0795-y
- 53) Ивашин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382- 4376-2019-29-1-101-131>
- 54) Perlmutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res*. 2014;5(12):1000–7. 115.
- 55) Zahra Zakeri, Ali Davarian, Seyyed Amirhossein Fazeli, et. al. Pentoxifylline as a new adjunctive therapy in ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. Vol. 2, No.

- 3, July 2017, 91-96 Webpage: <http://rheumres.org> Email: editor@rheumres.org ISSN: 2476-5856 doi: 10.22631/rr.2017.69997.1024
- 56) Jin-Xian Huang, Yung-Heng Lee, James Cheng-Chung Wei. Ixekizumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Aug;16(8):745-750. doi: 10.1080/1744666X.2020.1803063. Epub 2020 Aug 24.
 - 57) Andreas Kerschbaumer, Josef S Smolen, Peter Nash, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open.* 2020 Nov;6(3):e001374. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001374
 - 58) Atul Deodhar, Paula Sliwinska-Stanczyk, Huji Xu, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Apr 27;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601.
 - 59) Бочкова А.Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов // Современ. Ревматология. – 2011. – Vol. 1. – P. 76-78.