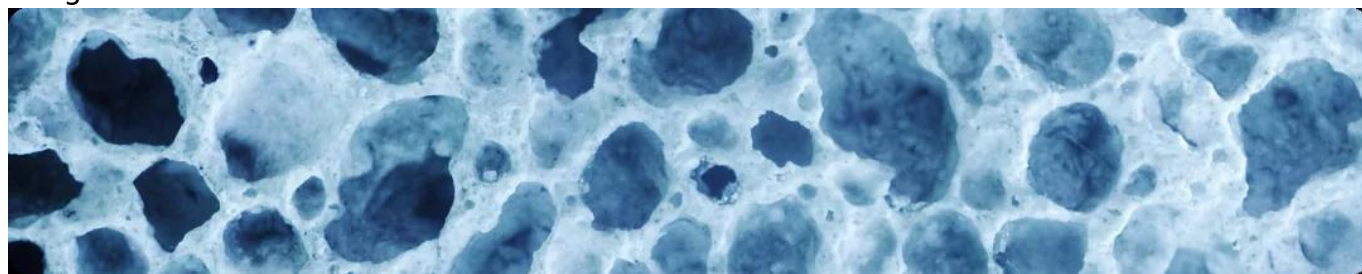


Лечение аксиального спондилоартрита

Image



Лечение аксиального спондилоартрита

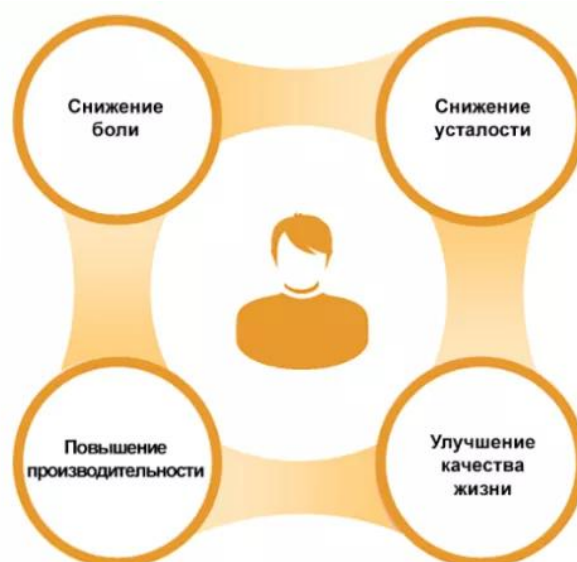
Лечение аксиального спондилоартрита (аксСпА) должно основываться на имеющихся в момент осмотра клинических признаках болезни (позвоночные, суставные, энтезисные симптомы), их выраженности, наличии индикаторов прогноза: активности болезни/воспаления, функциональных возможностей/трудоспособности, структурных повреждений, вовлечения тазобедренных суставов, деформации позвоночника, общеклиническом статусе (возраст, пол, сопутствующие болезни и терапия), ожиданиях и предпочтениях пациента. Ведение пациента требует обязательной комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения¹.

Ожидания врачей и пациентов в аксиальном СпА

Image



Схематическое представление в целях иллюстрации



Spoorenberg A. et al. Rheumatology 2005;44:789–95.

Немедикаментозные методы лечения

К немедикаментозным методам лечения относятся: ежедневное выполнение

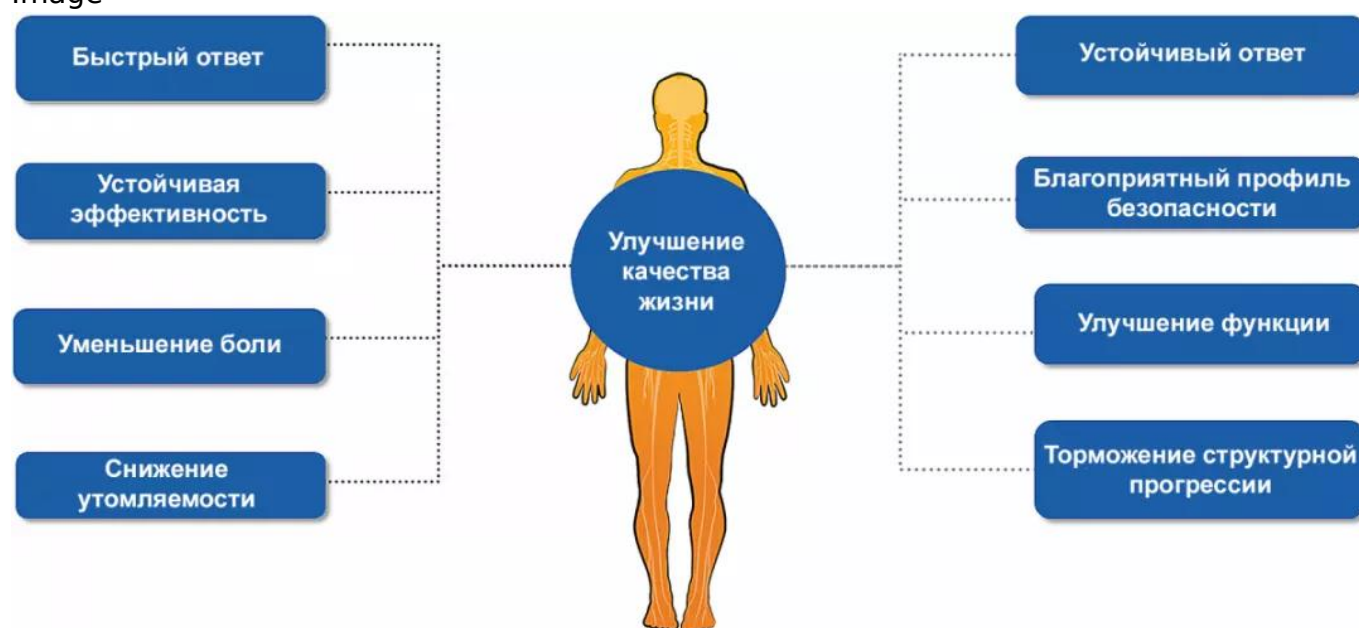
комплекса физических упражнений, направленных на поддержание достаточного объема движения в позвоночнике и крупных суставах, укрепление скелетных мышц²; дыхательная гимнастика, массаж спины, физиотерапевтические процедуры с различными противовоспалительными мазями в виде фонофореза, бальнеолечение: радоновые и сероводородные ванны. Функциональное состояние позвоночника у лиц, регулярно занимающихся ЛФК и тренировкой мышц, лучше, чем у больных, по тем или иным причинам пренебрегающих упражнениями. Нефармакологические методы при анкилозирующем спондилите (АС) могут включать образовательные программы — школы для больных. Они могут проводиться как в индивидуальном, так и в групповом режиме. Нефармакологические методы лечения при АС имеют лишь вспомогательное значение.

Фармакологические методы лечения

Фармакологические методы лечения объединяют препараты нескольких групп: НПВП, миорелаксанты, кортикостероиды, генно-инженерную биологическую терапию¹.

Терапия аксСпА и АС должна быть направлена на множество клинических компонентов^{3,4}

Image



В недавних рекомендациях Международного общества по оценке [спондилоартритов](#) (ASAS)/EULAR (2016) по лечению аксСпА цель терапии определена как «достижение наилучшего состояния качества жизни больных путем надежного контроля воспаления, предупреждения структурных повреждений, а также улучшения (нормализации) функции позвоночника и социальной адаптации больных»⁵.

Российская Экспертная группа по изучению спондилоартритов (ЭксПА) пошла дальше и разработала собственные критерии ремиссии. Клинико-лабораторная ремиссия при аксСпА — отсутствие клинических проявлений заболевания (аксиальных, внеаксиальных и внескелетных признаков активности), сохраняющееся в течение 6 мес. и более при наличии нормального уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л) и

скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч)⁶.

Частота достижения клинико-лабораторной ремиссии зависит от многих факторов, в том числе от длительности заболевания, пола и возраста больного, принимаемых лекарственных препаратов⁷.

Клинико-лабораторные критерии ремиссии ЭкСпА⁶

- Значения индекса ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) $\leq 1,3$ (согласие 80%).
- Значения индекса BASDAI $\leq 1,0$ (согласие 100%).
- Продолжительность утренней скованности менее 30 минут (согласие 83%).
- Отсутствие припухших суставов (согласие 75%).
- Отсутствие активных энтезитов (согласие 93%).
- Средние значения ночной боли в спине, оцениваемой по ЧРШ за последнюю неделю, $\leq 1,0$ (согласие 83%).
- Средние значения боли в спине на протяжении последней недели $\leq 1,0$ по ЧРШ (согласие 92%).
- Отсутствие коксита (согласие 100%).
- Отсутствие активных внесуставных проявлений (увеита, аортита, кардита и т. д.) (согласие 92%).
- Нормальный уровень С-реактивного белка и нормальная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (согласие 92%).

Как часто достигается клинико-лабораторная ремиссия при аксСпА?⁹

- **12-15%** достигают ремиссии на НПВП;
- **15-40%** достигают ремиссии на ГИБП;
- **~ 50%** при небольшой длительности заболевания.

Медикаментозная терапия¹⁰

Кроме критериев ремиссии, российской группой ЭкСпА были разработаны Рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов.

В соответствии с ними все НПВП имеют приблизительно одинаковую эффективность на уровне популяции, но различаются спектром НР. Эффективность НПВП оценивается при смене как минимум двух препаратов, назначенных не менее чем на 2 недели каждый в рекомендованных для АС максимальных терапевтических дозах, после чего при неэффективности в зависимости от клинической ситуации следует назначить синтетический БПВП или ГИБП. При наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к лечению синтетического БПВП или ГИБП в более ранние сроки.

При наличии периферических симптомов (артрит, энтезиты) стандартно применяют НПВП в сочетании с сульфасалазином и/или локальным введением глюкокортикоидов.

ГИБП обладают равной эффективностью в лечении аксиальных проявлений АС, и в качестве ГИБП «первой линии» при АС могут быть назначены как иФНО- α , так и иИЛ-17А. Однако в клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность иИЛ-17А в отношении замедления прогрессирования АС, а также преимущество препаратов по фармакоэкономическим показателям, в связи с этим возможно рекомендовать иИЛ-17А как препараты первой линии наряду с иФНО- α всем пациентам с АС. При этом наибольшую пользу от применения иИЛ-17А как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС.

Рентгенологическое прогрессирование

Аксиальный спондилоартрит характеризуется такими ключевыми патологическими признаками, как развитие энтезитов, сакроилиита и спондилита с образованием новой костной ткани с возможным развитием костного анкилоза. Рентгенологическое прогрессирование поражения позвоночника и активность заболевания признаны двумя основными детерминантами нарушения подвижности позвоночника и функционального статуса при АС. Общепринятая методика оценки рентгенологического прогрессирования пролиферативных изменений — модифицированный Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS)¹⁴.

Согласно последним исследованиям, наибольший риск прогрессирования имеют курящие мужчины с высоким уровнем С-реактивного белка. Наличие хотя бы одного синдесмофита также ведет к повышению риска^{15,16}.

Профиль пациента с высоким риском прогрессии¹⁷

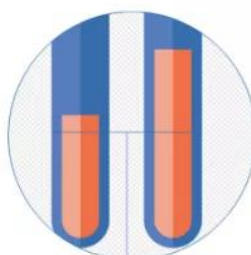
Image



Наличие
синдесмофитов



Мужской пол



Повышение
СОЭ или СРБ



Курение

Риск прогрессирования АС максимален при наличии данных критериев

Энтезит — воспаление мест прикрепления к кости сухожилий, связок, суставных капсул. Клинически проявляется болью, возникающей при сопротивлении активному движению с участием вовлеченной мышцы¹⁸.

В позвоночнике находится множество энтезисов, поэтому при АС в большей степени поражается именно он. Триггерами могут послужить стресс, травма, нарушение микрофлоры, хламидийная инфекция, генетические факторы.

Ожидания врачей и пациентов в аксиальном СпА

**Позвоночник
содержит >
400 связок**

•

A = annulus or disc attachment sites (места прикрепления диска).

•

L = anterior longitudinal ligaments (передние продольные связки).

•

P = posterior longitudinal ligaments (задние продольные связки).

Image

http://enthesis.info/spondyloarthritis/why_does_as_attack_the_spine.html

•

LF = ligament flavum (желтая связка).

•

CL = capsular ligaments (связки капсул).

•

IL = interspinous ligaments (межостистые связки).

•

SL = supraspinal ligaments (надостные связки).

Комбинация механического и микробного факторов синергично активируют

острый воспалительный ответ в энтезисах¹⁹⁻²²

Image



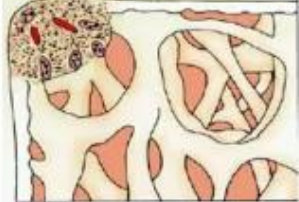
Поражение опорно-двигательного аппарата при АС характеризуется избыточностью процессов остеорезорбции и остеопролиферации, сменяющих друг друга. За преобладание остеорезорбции или остеопролиферации ответственны многие цитокины и сигнальные молекулы (система RANKL, DKK и др.). Основными же молекулами, запускающими процесс ремоделирования кости у больных АС, считают ФНО- α и интерлейкин-17А (ИЛ-17А). Если ФНО- α отвечает за остеорезорбцию и его супрессия приводит к прекращению процесса эрозирования кости, то ИЛ-17А участвует и в процессах резорбции, и в костной репарации.

Продемонстрировано, что без достаточной концентрации ИЛ-17А репарация невозможна, а формирование костной ткани в условиях дефицита ИЛ-17А приводит к образованию кости с пониженной минеральной плотностью. Напротив, достаточное количество ИЛ-17 приводит к активации остеобластов, увеличению их числа за счет повышения трансформации мезенхимальных клеток в остеобласты области повреждения, что является залогом формирования нормальной кости. Вместе с тем у больных СпА условия ремоделирования кости отличаются от физиологических, так как повреждение костной ткани, эрозирование позвонков происходят при одновременной гиперпродукции ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ12/23 и ИЛ-17А. В этих условиях репаративное действие ИЛ-17А подавлено влиянием ФНО- α , тормозящим активность остеобластов, и начинает реализовываться только после уменьшения активности ФНО- α . Следует отметить, что в условиях СпА репаративное действие ИЛ-17 на кость избыточно, оно не ограничивается заживлением костного дефекта, а приводит к образованию дополнительной ткани — синдесмофитов, т. е. структурному прогрессированию заболевания. Вместе с тем плотность формирующейся избыточно кости синдесмофитов снижена, что создает дополнительный риск их повреждения²³.

Предполагаемая последовательность структурных изменений при анкилозирующем спондилите

Image

Воспаление

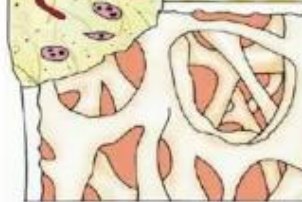
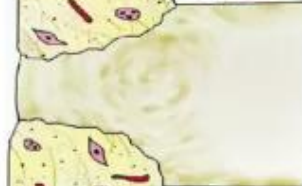


ФНО-а ИЛ-17А

**Образование новой
костной ткани**

Эрозивное повреждение

Восстановление



ФНО-а ИЛ-17А

Image



ИЛ-17А

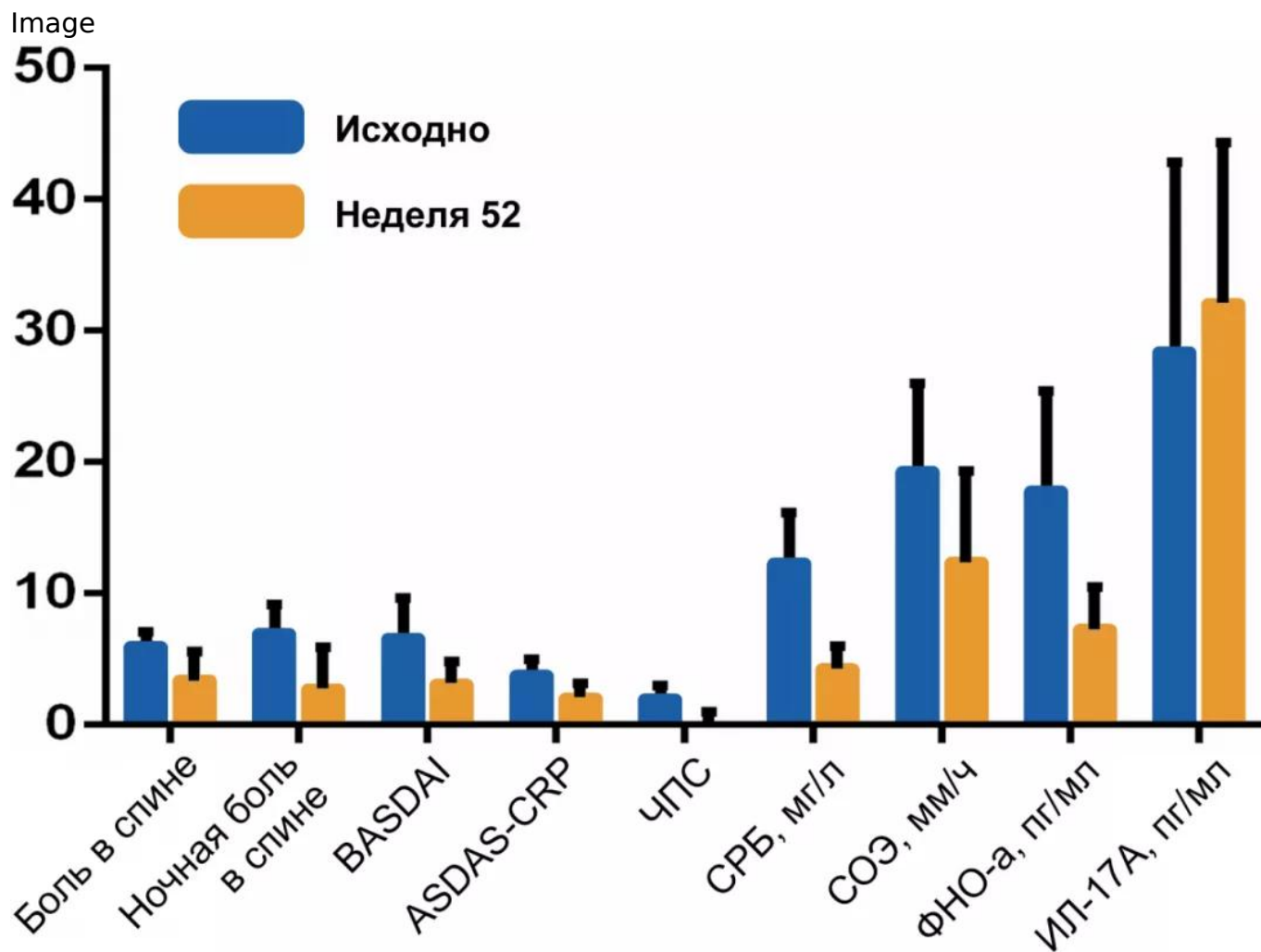
Appel H & Sieper J et al. Curr Rheumatol Rep. 2008; 10:356-63 (с разрешения)

Как правило, назначение иФНО- α пациентам с АС ведет к достижению выраженного клинического и лабораторного улучшения. Вместе с тем полученные данные об остающейся высокой, несмотря на клинический ответ, концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови представляют научный интерес²³.

Важно, что концентрация ИЛ-17А оставалась высокой у пациентов как достигших ответа на терапию и частичной ремиссии, так и не достигших эффекта от лечения. Данные согласуются с результатами ряда работ, показавших, что изменение концентрации ФНО- α не приводит к синхронному ответу Т-лимфоцитов, участвующих в синтезе ИЛ-17^{24,25}. Опубликованы исследования, показывающие увеличение относительного числа Т-лимфоцитов после уменьшения концентрации ФНО- α ^{24,25}. Этот факт представляет интерес с учетом сведений, что у больных СпА после достижения клинического эффекта на фоне блокады ФНО- α усиливается рост синдесмофитов в местах разрешившегося воспаления^{24,25}.

Вместе с тем существует возможность подавлять активность непосредственно ИЛ-17А путем применения ингибиторов ИЛ-17А, зарегистрированных для лечения больных АС²⁶.

Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получавших ингибиторы ФНО- α в течение года

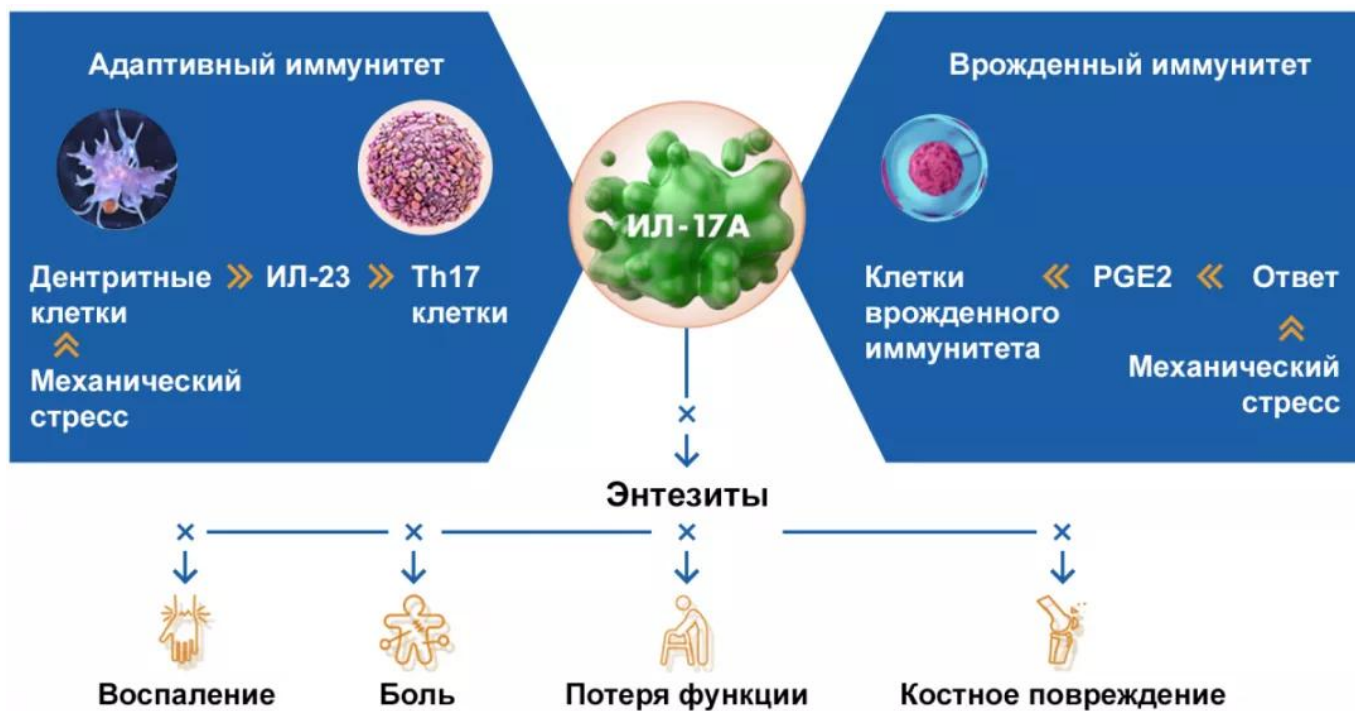


$p < 0,0001$ для различия всех показателей, кроме ИЛ-17А
 p для ИЛ-17А = 0,29

ИЛ-17А — ключевой цитокин развития энтезитов.

Его блокировка препятствует развитию воспаления, боли, потере функции и костной пролиферации

Image



Эксперты группы (ЭкСпА) считают желательным выполнение рентгенологической оценки прогрессирования заболевания, которую следует проводить не чаще чем 1 раз в 24 мес. Таким образом, оценка структурных изменений при аксСпА в реальной практике является необязательной, но желательной. Решение экспертов связано еще и с тем, что в перспективе выбор лекарственного препарата будет определяться не только его способностью подавлять активное воспаление, но и возможностью оказывать влияние на скорость образования структурных изменений⁶.

Ингибиторы ИЛ-17А в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировали способность не только эффективно снижать боль и воспаление у больных аксСпА, существенно улучшая качество жизни пациентов, но и останавливать структурную прогрессию⁸.

Список литературы

1. Кимова А.М. Современные принципы терапии анкилозирующего спондилоартрита //РМЖ. – 2015. – Т. 23. – №. 25. – С. 1499-1503.
2. Макаров В.В. и др. Роль лечебной физкультуры в течении анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева) //Исследования молодых ученых. – 2019. – С. 52-56.
3. Van der Heijde D. et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-991.
4. Braun J., Sieper J. Rheumatology (Oxford). 2004;43:1072-84.
5. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
6. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):10-14.
7. Baraliakos et al. J Rheumatol 2018;45;153-157.
8. Braun J. et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study //Rheumatology. – 2019. – Т. 58. – №. 5. – С. 859-868. Baraliakos, et al: J Rheumatol 2018;45;153-157.

<http://www.jrheum.org/content/45/2/153>

9. Schoels M.M., Braun J., Dougados M. et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*.
10. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. 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.
11. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
12. Эрдес Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – Т. 52. – № 3.
13. Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15. – №. 40. – С. 26-34.
14. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline Radiographic Damage, Elevated Acute-Phase Reactant Levels, and Cigarette Smoking Status Predict Spinal Radiographic Progression in Early Axial Spondylarthritis // *Arthrit Rheum*. 2012; 64(5): 1388–1398.
15. Tan S., Wang R., Ward M.M. Syndesmophyte Growth in Ankylosing Spondylitis *Curr Opin Rheumatol*. 2015 July ; 27(4): 326–332.
16. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline Radiographic Damage, Elevated Acute-Phase Reactant Levels, and Cigarette Smoking Status Predict Spinal Radiographic Progression in Early Axial Spondylarthritis // *Arthrit Rheum*. 2012; 64(5): 1388–1398. 2.
17. Tan S., Wang R., Ward M.M. Syndesmophyte Growth in Ankylosing Spondylitis *Curr Opin Rheumatol*. 2015 July ; 27(4): 326–332.
18. Дубинина Т.В. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике // *Научно-практическая ревматология*. – 2017. – Т. 55. – № 4.
19. Haroon M. et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:155–62.
20. Kehl A.S. et al. *Arthritis & Rheum* 2016;68:312–22.
21. Sieper J., Poddubnyy D. *Lancet* 2017 [epub ahead of print].
22. McGonagle D., Benjamin M. *Topical Reviews* 2009;4:1–6.
23. Гайдукова И.З. и др. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. – 2017. – Т. 89. – №. 4. – С. 80-85.
24. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology Oxford*.2007;46(9):1450-1453.
25. Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1270-1278. doi:10.1002/art.24001.
26. Wendling D. Interleukin-17 targeted therapies in axial spondyloarthritis.

Immunotherapy. 2015;7(11):1125-1128.doi:10.2217/imt.15.85.

11561506/SEC/web/12.25

Теги

- Ревматология
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/rheumatology/axial-spondyloarthritis/терапия>