

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

РУМЯНЦЕВА
Дарья Гаврильевна

**РАННИЙ АКСИАЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТРИТ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ НА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Эрдес Шандор

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы	16
1.1. Определение, классификация и терминология аксиального спондилоартрита	16
1.2. Ранний аксиальный спондилоартрит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит	18
1.3. Роль МРТ в диагностике и прогнозе аксиального спондилоартрита	23
1.4. Рентгенологическое прогрессирование и эволюция аксиального спондилоартрита	25
1.5. Ведение пациентов, стратегия лечения до достижения цели (T2T) у больных с аксиальным спондилоартритом.....	26
1.5.1. Мобильные технологии в ревматологии.....	32
1.5.2. Роль НПВП в эволюции раннего аксиального спондилоартрита	35
1.5.3. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с аксиальным спондилоартритом.....	39
Глава 2. Материал и методы исследования.....	41
2.1. Дизайн исследования.....	41
2.2. Общая характеристика больных.....	42
2.3. Методы исследования.....	43
2.3.1. Клинические методы исследования.....	44
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	45
2.3.3. Активность заболевания	45
2.3.4. Инструментальное обследование.....	45
2.4. Профиль и безопасность проводимой терапии.....	46
2.5. Программное обеспечение.....	48

2.6. Статистическая обработка данных.....	57
Глава 3. Результаты собственных исследований	58
3.1. Характеристика раннего аксиального спондилоартрита	58
3.1.1. Исходная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом	58
3.1.2. Сравнительная характеристика клинической картины раннего анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита	64
3.2. Эволюция раннего аксиального спондилоартрита: результаты двухгодичного наблюдения	67
3.2.1. Клиническая характеристика раннего аксиального спондилоартрита при включении больных в исследование и через 2 года наблюдения	67
3.2.2. Оценка рентгенологического прогрессирования крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом	72
3.2.3. Взаимосвязь клинических проявлений раннего аксиального спондилоартрита	76
3.2.4. Сравнительный анализ нерентгенологического аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита в динамике	77
3.2.5. Сравнительный анализ 68 пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом по прогрессированию суммарной стадии рентгенологического сакроилиита за 2 года наблюдения	88
3.2.6. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом	98

3.3. Динамика изменений в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ за 2 года наблюдения	103
3.4. Сравнение двух стратегий клинического наблюдения за пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом: с постоянным приемом НПВП и в режиме «по требованию»	106
3.5. Тестирование программы дистанционного контроля активности заболевания у пациентов с аксиальным спондилоартритом с помощью мобильного приложения «ASpine».....	114
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	119
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	132
Список литературы.....	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АксСпА – аксиальный спондилоартрит

АС – анкилозирующий спондилит

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВБС – воспалительная боль в спине

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли – α

КоРСАр – когорта раннего спондилоартрита

КПС – крестцово-подвздошные суставы

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАБ – низкая активность болезни

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Нр-аксСпА – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

ПОП – поясничный отдел позвоночника

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СИ – сакроилиит

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ссрСИ – суммарная стадия рентгенологического сакроилиита

ТБС – тазобедренные суставы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

ЦОГ – циклооксигеназа

ASAS – Международное общество по изучению спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis International Society)

ASDAS – индекс активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

BASDAI – индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BASFI – функциональный индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

DESIR – Devenir des Spondyloarthrites Indifférenciées Récentes Cohort

GESPIC – German SpondyloArthritis Inception Cohort

HLA – главный комплекс гистосовместимости человека (Human Leucocyte Antigen)

mSASSS – modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatology

SCQM – Swiss Clinical Quality Management Cohort

SPACE – Spondyloarthritis Caught Early Cohort

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последнее десятилетие одними из самых обсуждаемых тем в ревматологии стали вопросы, связанные с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), начиная от терминологии и заканчивая рекомендациями по ведению пациентов. В 2009 г. Международным обществом по оценке спондилоартритов ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis International Society) была сформулирована последняя концепция спондилоартритов (СпА), которая впервые выделила аксСпА и периферический СпА [99]. В том же году были опубликованы и классификационные критерии аксСпА [105], благодаря которым появилась возможность классифицировать заболевание до появления структурных изменений в аксиальном скелете. В свою очередь, к аксСпА относят нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС) [99].

В настоящее время идет активная дискуссия по вопросу: является ли нр-аксСпА начальной стадией АС или самостоятельной нозологией. С одной стороны, далеко не все больные с течением времени переходят в группу АС. С другой стороны, АС является мультифакториальным заболеванием [2, 3], которое подразумевает наличие клинического полиморфизма, в том числе и разную скорость развития структурных повреждений. В последнее время накапливается все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания, так как у 50–70% пациентов с нр-аксСпА к пятому году течения заболевания развивается рентгенологический сакроилиит (рСИ) [101], т.е. полная клиническая картина АС. В настоящее время в таких странах, как Германия, Франция, Нидерланды, Швеция и Италия, проводятся активные исследования когорт пациентов, в которых сравниваются клинические проявления и течение нр-аксСпА с АС [39, 67, 68, 83, 106, 130].

Рентгенологическое прогрессирование у больных с аксСпА изучено недостаточно, особенно на ранней стадии развития болезни. Так, по результатам две-

надцатилетнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС – OASIS выявлено, что предиктором более быстрой костной пролиферации в позвоночнике является высокая активность болезни по индексу ASDAS СРБ [94]. Анализ данных двухгодичного наблюдения за немецкой когортой пациентов с ранним аксСпА (GESPIC) показал наличие прямой взаимосвязи между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ и СРБ) и курением сигарет с прогрессированием поражения позвоночника [92].

По вопросам ведения и лечения больных с аксСпА в 2011 г. был начат процесс по разработке рекомендаций для пациентов со СпА, который основывался на экспертном мнении Международной рабочей группы, и закончен в 2014 г. публикацией «Лечение СпА, включая АС и псориатический артрит (ПсА), до достижения цели (treat to target – T2T)» [120]. В связи со слабой доказательной базой данная стратегия пересматривалась экспертами и была вновь опубликована в 2017 г. [121]. Согласно главным принципам этой стратегии, целью лечения СпА является оптимизация долговременного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации коморбидных заболеваний. То есть уменьшение воспаления приведет к контролю симптомов (боли и скованности в позвоночнике), а также объективных параметров воспаления (СРБ и остейт, обнаруженный с помощью МРТ), в то время как предотвращение образования новой костной ткани сохранит функциональный статус [96]. В стратегии также сформулировано определение термина клинической ремиссии / неактивного заболевания – как отсутствие клинических и лабораторных доказательств значимой активности болезни, чему в большей степени могут следовать пациенты с ранним аксСпА. Для пациентов же с развернутой и поздней стадиями АС при наличии необратимых структурных изменений, существенном ограничении физических функций и снижении качества жизни рабочая группа предложила следовать альтернативной цели до достижения низкой активности болезни (НАБ).

В 2016 г. были опубликованы рекомендации международной группы ASAS-EULAR по ведению пациентов с аксСпА [137], которые охватывают больных как с АС, так и с нр-аксСпА и подчеркивают важную роль нефармакологических методов лечения, а также подтверждают первостепенную необходимость назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В одном из пунктов рекомендаций указывается на важность регулярного мониторинга пациентов со своевременной коррекцией терапии, которая позволит обеспечить стойкую ремиссию или НАБ, а также хороший функциональный статус и высокое качество жизни. В этом помогает мобильное здоровье (mHealth) – область телемедицины, в которой мобильные устройства, особенно мобильные приложения на смартфонах, используются как врачами, так и пациентами [64]. Приложения mHealth могут быть полезными инструментами для самоконтроля активности болезни пациентами, а также для облегчения связи между пациентами и медицинским персоналом, в частности врачами [30].

Таким образом, с разработкой классификационных критериев, появлением рекомендаций по ведению пациентов и лечения до достижения цели появились конкретные цели для исследования клинических особенностей, рентгенологического прогрессирования, эффективности разных терапевтических тактик и дальнейшей разработки алгоритма введения пациентов с ранним аксСпА.

Степень разработанности проблемы

Несмотря на безусловную актуальность проблемы, в частности особенности течения и прогрессирования аксСпА, имеются только 5 иностранных когорт пациентов с ранним аксСпА [39, 67, 68, 83, 106, 130]. И только 1 исследование в настоящий момент оценило и выделило предикторы рентгенологического прогрессирования раннего аксСпА за 2 года наблюдения [92]. Однако в данной работе для оценки прогрессирования заболевания использовался индекс mSASSS, который помимо поясничного отдела позвоночника включает изменения в шейном отделе, возникающие при раннем аксСпА в последнюю очередь. В связи с выше-

сказанным в нашем исследовании мы впервые предложили использование формулы скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита (рСИ) на основании суммарной стадии рСИ.

В настоящее время происходит активное развитие телемедицины и отрасли mHealth как в России, так и зарубежных странах. Учитывая большую территорию Российской Федерации и удаленность многих населенных пунктов страны от лечебно-профилактических учреждений, где оказывается специализированная ревматологическая помощь, созрела необходимость оказания альтернативной модели мониторингования врачами состояния пациентов с аксСПА. Однако на сегодняшний день отсутствует программное обеспечение для контроля активности у данных больных. В связи с чем мы впервые разработали и протестировали мобильное приложение для врачей-ревматологов и пациентов с аксСПА, которое позволяет дистанционно контролировать активность заболевания.

Цель исследования

В ходе длительного, проспективного наблюдения изучить клинические особенности течения раннего аксиального спондилоартрита и скорость рентгенологического прогрессирования сакроилиита на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

Задачи исследования

1. Представить сравнительную клиническую характеристику раннего анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита.
2. Оценить скорость, факторы рентгенологического прогрессирования сакроилиита и динамику воспалительных очагов в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным МРТ у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

3. Определить эффективность регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и приема «по требованию», в зависимости от наличия боли в спине у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом.

4. Разработать и протестировать программу дистанционного контроля активности заболевания у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

Научная новизна

На основании длительного, проспективного наблюдения представлена характеристика клинических проявлений раннего аксиального спондилоартрита. Показано, что пациенты с длительностью анкилозирующего спондилита до 5 лет и с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом сопоставимы между собой по основным клиническим проявлениям.

Впервые представлена методика определения скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита, в основе которой производится счет суммарной стадии рентгенологического сакроилиита больных ранним аксиальным спондилоартритом. Показано, что рентгенологическое прогрессирование у пациентов ранним аксиальным спондилоартритом протекает быстрее в первый год заболевания и замедляется по мере увеличения длительности болезни. Скорость прогрессирования рентгенологического сакроилиита у больных с активными очагами воспаления в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ выше, чем у больных с хроническими очагами.

Впервые установлено, что постоянный прием НПВП в терапевтических дозах в течение 2 лет тормозит рентгенологическое прогрессирование сакроилиита.

Разработано и протестировано первое и на сегодняшний день единственное мобильное приложение для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом.

Практическая значимость

1. Внедрение методики расчета скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита в клиническую практику позволит выделить больных ранним аксиальным спондилоартритом с риском быстрого прогрессирования рентгенологического сакроилиита.

2. Прием НПВП в постоянном режиме у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом позволит снизить скорость прогрессирования рентгенологического сакроилиита.

3. Использование мобильного приложения «ASpine» пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом и врачами-ревматологами способствует эффективному контролю за низкой активностью болезни.

Положения, выносимые на защиту

1. Предиктором рентгенологического прогрессирования сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом является активный сакроилиит, выявляемый при МРТ крестцово-подвздошных суставов.

2. Скорость прогрессирования рентгенологического сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом выше в первый год от начала заболевания.

3. Регулярный прием НПВП в терапевтических дозах снижает скорость рентгенологического прогрессирования сакроилиита и обеспечивает сохранение низкой активности болезни у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

4. Использование мобильного приложения «ASpine» пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом и врачами-ревматологами позволяет эффективно контролировать активность заболевания.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты данного исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для ранней диагностики, лечения и мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом. Мобильное приложение «ASpine» используется врачами и пациентами ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

Вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для их достижения. В рамках данной работы диссертантом выполнено следующее: принимала участие в разработке индивидуальных карт, которые заполнялись на каждого больного; осуществлялся набор пациентов, их комплексное обследование, анализ рентгенологических, МРТ исследований; создана и заполнена электронная база для хранения информации и проводилось лечение больных согласно дизайну исследования. Совместно с научным руководителем разработана методика счета суммарной стадии рентгенологического сакроилиита и формула определения скорости прогрессирования структурных поражений в крестцово-подвздошных суставах. Автор участвовала в разработке, тестировании и внедрении мобильного приложения «ASpine» в практику. Выполнен статический анализ полученных данных, проанализированы и сопоставлены с данными других авторов полученные результаты работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертационного исследования докладывались автором на научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревма-

тологов – науке» в рамках XIII Всероссийской школы ревматологов имени академика В. А. Насоновой (Москва, 2016 г.), Всероссийской конференции, посвященной 75-летию со дня рождения И. Г. Салихова «Спондилоартриты в XXI веке» (Казань, 2016 г.), заседании Экспертного совета по спондилоартритам, (г. Москва, 2016 г.), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2016 г., 2017 г.) (постерная сессия), IV Международном конгрессе дебатов в ревматологии и аутоиммунных заболеваниях (CORА) (Poster-walk) (Болонья, 2017 г.), XIV Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой «Клинические рекомендации по диагностике и лечению РЗ» (Москва, 2017 г.), 13-м Международном форуме «MedSoft-2017» (Москва, 2017 г.), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (постерная сессия) (Мадрид, 2017 г., Амстердам, 2018 г.), Национальной конференции по ревматологии в Болгарии (Ахелой, 2017 г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» (Москва, 2017 г.), конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института ревматологии (Москва, 2018 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018 г.), XI Международном конгрессе по спондилоартритам (постерная сессия) (Гент, 2018 г.).

Публикации по теме диссертации

Основные результаты работы опубликованы в 18 печатных работах: 5 оригинальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационного исследования, 1 оригинальная статья в зарубежном журнале и 12 тезисов в материалах российских и международных конференций и съездов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 11 отечественных и 134 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками и 29 таблицами. Приведено 4 клинических примера. Исследование выполнено в лаборатории спондилоартритов ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация и эпидемиология аксиального спондилоартрита

Спондилоартриты (СПА) представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), реактивный артрит, артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), а также недифференцированный СПА [66]. Объединяющими признаками данных нозологий, помимо воспалительного поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, являются такие клинические проявления, как периферический олигоартрит, поражающий преимущественно нижние конечности, энтезиты, дактилиты, воспалительные заболевания глаз, кожи и кишечника, а также семейная предрасположенность и частое выявление антигена В27 [66].

Распространенность СПА в мире в среднем составляет около 1% населения [12; 95], но значительно варьирует в зависимости от географического положения государства и этнической принадлежности. Так, в Японии данный показатель составляет 0,01%, или 0,48 случаев на 100 000 человеко-лет [60], в Испании до 62,5 случаев на 100 000 человеко-лет [84], в то время как среди северных арктических народностей до 2,5% [35]. Высокая распространенность носительства HLA В27 – около 40% – выявлена у коренных народов западной Сибири в России [13; 48].

В Российской Федерации в 2011 г. произведена замена рубрики «АС» на «спондилопатии», которая включает, помимо АС, другие воспалительные и невоспалительные поражения позвонков, в том числе инфекционные, что не позволяет выделить воспалительные заболевания позвоночника. Тем не менее в 2013 г. было зарегистрировано около 89 тыс. пациентов со спондилопатиями [25].

Исходя из клинической картины, СПА разделяют на две группы – аксиальный СПА (аксСПА), характеризующийся преимущественным поражением осевого скелета, и периферический СПА, преимущественно поражающий периферические

суставы [99]. В свою очередь, к аксСпА относят АС и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [99]. АС – хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [9]. Распространенность АС по миру: 0,24% в Европе; 0,17% в Азии; 0,32% в Северной Америке; 0,1% в Латинской Америке и 0,07% в Африке [43].

В конце XIX в. диагноз АС основывался на клинической картине на фоне развития анкилоза позвоночного столба. С расширением использования рентгенографии в течение 30-х гг. XX в. стало ясно, что болезнь обычно начинается с поражения КПС [110]. Исходя из этого признака, рентгенологический сакроилиит (рСИ) стал обязательным критерием модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г., без наличия которого диагноз АС не устанавливается [140]. В то же время уже хорошо известно, что у большинства пациентов с АС проходят многие годы от появления первых клинических симптомов до развития рСИ, отражающего наличие костных деструктивных изменений в КПС, которые развиваются относительно медленно [10]. Учитывая вышесказанное, диагностика АС в европейских странах запаздывает на 5–10 лет [51, 52], в России в среднем на 9 лет [5] и, соответственно, это затягивает сроки назначения эффективной терапии. В начале 1990-х гг. были созданы классификационные критерии Б. Амора [14] и критерии Европейской группы по изучению СпА (European Spondyloarthritis Study Group, ESSG) [46]. Они охватывали весь спектр клинических проявлений СпА. В дальнейшем после разработки концепции, согласно которой СпА разделяется на два клинических варианта – преимущественно аксиальный и преимущественно периферический [99], были разработаны соответствующие классификационные критерии. Для аксиального варианта СпА в 2009 г. Международное сообщество по оценке спондилоартритов ASAS разработало критерии, которые позволяют диагностировать аксСпА двумя путями: первый базируется на выявлении СИ инструментальным методом (магнитно-резонансная томография (МРТ) или рентгенография) в сочетании с од-

ним и более клиническим проявлением СпА, второй – на наличии HLA B27 с двумя и более клиническими признаками, характерными для СпА (рис. 1) [105].

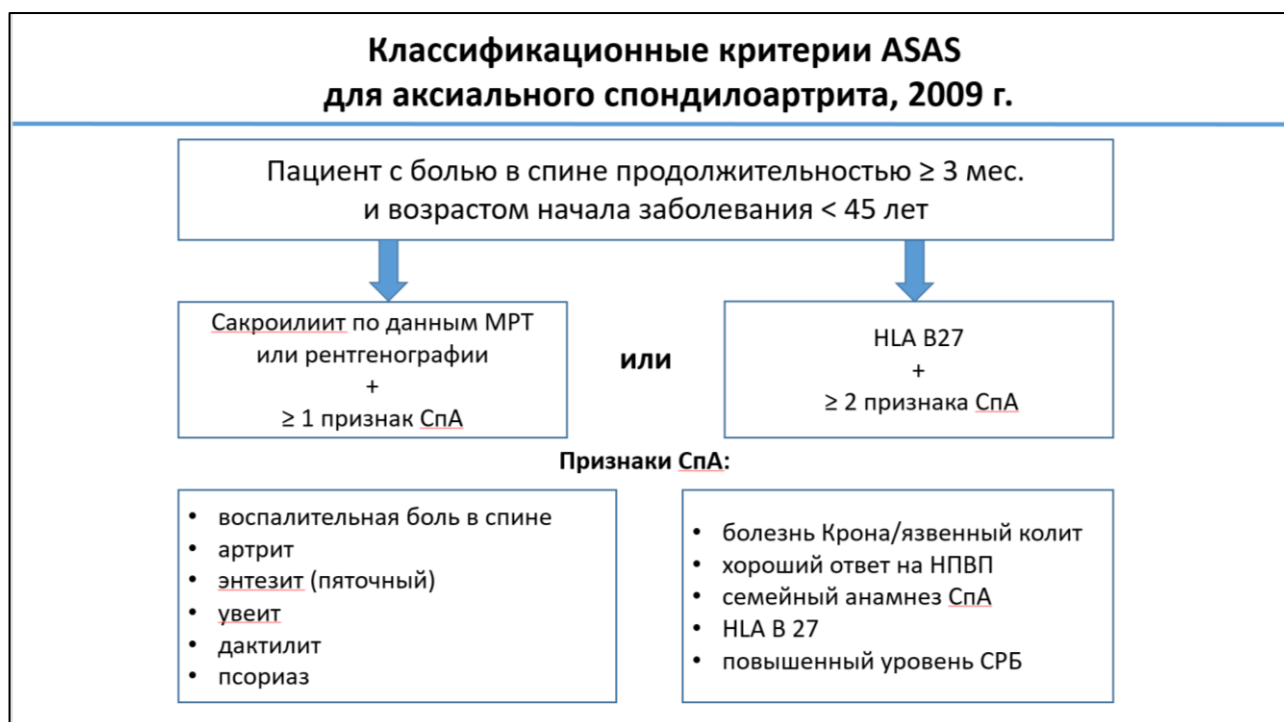


Рисунок 1 – Классификационные критерии ASAS для аксСпА, 2009 г.

В трех исследованиях была оценена распространенность аксСпА с использованием критериев ASAS: во Франции она составила 0,32% [40], 0,13% в Норвегии [22] и 0,70% в Соединенных Штатах Америки [124].

1.2. Ранний аксиальный спондилоартрит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

С момента возникновения у пациентов хронической воспалительной боли в спине (ВБС) до появления структурных изменений в аксиальном скелете проходит достаточно большой промежуток времени, иногда до нескольких лет. С одной стороны, одна из причин поздней диагностики – медленное развитие данных структурных изменений в КПС, для выявления которых с помощью МРТ и/или рентгенографии уходят годы. Другая причина заключается в сложности выявления аксСпА среди пациентов с болью в спине. Далеко не всем больным вовремя

устанавливается диагноз на первичном звене оказания медицинской помощи. Например, в Германии процент пациентов с недиагностированным аксСпА среди пациентов с ВБС составлял от 20% до 80% [103, 116]. Таким образом, концепция СпА и классификационные критерии ASAS для аксСпА создают условия для более удобной и быстрой диагностики болезни.

При этом термин нр-аксСпА, который также ввела группа ASAS, предназначен для раннего выявления пациентов с аксСпА до обнаружения достоверного рСИ [116]. Данный подход позволяет выявлять аксСпА на ранних стадиях до развития достоверных рентгенологических изменений в илеосакральных суставах. Однако понятие «ранняя стадия» аксСпА в настоящее время еще не имеет четкого определения. Если брать за основу воспалительные и структурные изменения в аксиальном скелете, то АС не может быть «ранним» ввиду обязательного критерия – рСИ, а нр-аксСпА по определению уже предполагает начальные проявления заболевания. В то же время продолжительность заболевания у пациентов как с нр-аксСпА, так и с АС может быть одинаковой. В связи с чем в исследованиях, где упоминается термин «ранний аксСпА» или «ранний АС», подразумевается именно продолжительность болезни менее 5 лет [106, 122] или менее 2–3 лет [83, 112, 127] и, как правило, возраст больных на момент включения в исследования составлял до 45 лет.

В последние годы в таких странах, как Германия, Франция, Нидерланды и Швеция, проводится активное исследование когорт пациентов с ранним аксСпА, в которых сравниваются клинические проявления нр-аксСпА с АС [39, 67, 68, 83, 106, 130] (табл. 1). По их результатам не выявлено значимых различий в клинических проявлениях и активности заболевания (согласно индексу BASDAI) между данными группами. В отличие от АС, который несколько чаще поражает мужчин, нр-аксСпА имеет равное распределение по полу. В немецких когортах GESPIC, HERNE и швейцарской SCQM, в отличие от французского и голландского исследований, у пациентов с АС выявлялся высокий уровень С-реактивного белка и более низкий функциональный статус (согласно индексу BASFI).

В крупной швейцарской когорте, которая анализировала пациентов с аксСпА, получавших терапию иФНО- α , доля пациентов с нр-аксСпА составляла только около 25% [38].

Таблица 1 – Сравнение исходной характеристики раннего АС и нр-аксСпА в разных когортных исследованиях [44]

Когорты пациентов	GESPIC (2009), [5]	Herne cohort (2012), [6, 7]	SPACE (2013), [7]	SCQM (2014), [8]	DESIR (2014), [9]
Исследуемые группы, n	АС (n = 119) vs нр-аксСпА (n = 226)	АС (n = 56) vs нр-аксСпА (n = 44)	АС (n = 11) vs нр-аксСпА (n = 19)	АС (n = 838) vs нр-аксСпА (n = 232)	АС (МРТ - позитивный, n = 126) vs АС (МРТ - негативный, n = 47) vs нр-аксСпА (n = 89)
Мужской пол, %	65,5% vs 42,9% (p < 0,01)	76,8% vs 31,8% (p < 0,01)	72,7% vs 57,9%	74,1% vs 48,7% (p < 0,01)	63,5% vs 53,2% vs 56,2%
Возраст на момент включения в когорту (SCQM – представлен возраст начала симптомов), года	36,1 vs 36,1*	41,2 vs 39,1*	28,6 vs 32,9	24,2 vs 27,7 (p < 0,01)	29,3 vs 31,1 vs 32,3
Продолжительность болезни, года	3,0 vs 2,8*	12,8 vs 9,4*	1,3 vs 1,3	12,7 vs 5,5 (p < 0,01)	1,6 vs 1,6 vs 1,5
HLA-B27, %	73,1% vs 74,7%*	89,1% vs 86,4%*	54,5% vs 61,1%	82,5% vs 78,5%*	80,2% vs 61,7% vs 70,5%
BASDAI, M	4,0 vs 3,9*	4,2 vs 3,6*	3,7 vs 4,0	4,8 vs 5,0 (p = 0,05)	4,0 vs 4,1 vs 4,3
Боль (0–10), M	4,8 vs 4,8*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0 (p = 0,05)	НО
Глобальная оценка самочувствия (0–10), M	5,0 vs 4,9*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0*	НО
ASDAS СРБ, M	НО	2,9 vs 2,2 (p < 0,01)	2,4 vs 2,5	3,2 vs 3,0 (p = 0,03)	2,6 vs 2,6 vs 2,6

Продолжение таблицы 1

Когорты пациентов	GESPIC (2009), [5]	Herne cohort (2012), [6, 7]	SPACE (2013), [7]	SCQM (2014), [8]	DESIR (2014), [9]
СРБ, мг/л	14,4 vs 10,9 ($p < 0,01$)	11,6 vs 5,7 ($p < 0,01$)	6,9 vs 7,6	8,0 vs 5,0 ($p < 0,01$)	10,9 vs 15,9 vs 10,5
Высокий уровень СРБ, %	49,6% vs 29,8% ($p < 0,01$)	69,1% vs 29,5% ($p < 0,01$)	36,4% vs 26,3%	51,3% vs 31,8% ($p < 0,01$)	НО
BASFI (0–10), М	3,1 vs 2,5 ($p = 0,03$)	3,2 vs 2,4 ($p = 0,05$)	3,3 vs 2,4	3,3 vs 2,7*	2,7 vs 3,2 vs 2,9
BASMI (0-10), М	1,9 vs 1,1 ($p < 0,01$)	НО	1,9 vs 1,6	2,0 vs 1,0 ($p < 0,01$)	2,5 vs 2,5 vs 2,2
mSASSS, М	4,9 vs 1,4 ($p < 0,01$)	3,0 vs 1,1 ($p < 0,01$)	НО	НО	НО

Примечание: значения представлены в виде среднего значения (или медианы в исследовании SCQM) или в процентном соотношении пациентов. Если нет значений статистической достоверности, то данная информация не представлена в соответствующей публикации. ASDAS (AS disease activity score); BASDAI (Bath AS disease activity index); BASFI (Bath AS functional index); BASMI (Bath AS metrology index); СРБ (С-реактивный белок); mSASSS (modified Stoke AS spinal score); НО (не освещалось); GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort); SPACE (Spondyloarthritis Caught Early Cohort); SCQM (Swiss Clinical Quality Management Cohort); DESIR (Devenir des Spondyloarthrites Indifférenciées Récentes Cohort).

*Различия не являются статистически значимыми.

Если рассматривать различия нр-аксСпА и АС, то можно выделить три основные дифференцирующие категории: степень функциональной недостаточности, высокие уровни лабораторных маркеров воспалительной активности и соотношение мужчин и женщин в этих подгруппах. В когорте GESPIC индексы BASFI и BASMI различались между нр-аксСпА и АС, однако продолжительность симптомов заболевания была почти одинаковой [106]. Можно предположить, что данные различия связаны с отсутствием достоверных структурных изменений в позвоночнике у пациентов с нр-аксСпА. Однако было доказано, что на функциональный статус, помимо образования новой костной ткани, влияет и активный воспалительный процесс [76], который, согласно уровню СРБ, также различался почти во всех вышеприведенных исследованиях. Различия по гендерному призна-

ку могут быть частично объяснены тем, что болезнь у пациентов мужского пола прогрессирует быстрее [28], но данный вопрос по-прежнему остается открытым.

Исходя из сопоставимости клинической картины АС и нр-аксСпА, возникает довольно значимая проблема концепции СпА. С одной стороны, на сегодняшний день эти два клинических варианта рассматриваются как разные заболевания. Основным доводом в пользу того, что нр-аксСпА и АС являются разными нозологическими формами, считается тот факт, что не все больные с течением времени переходят в группу АС. Однако при этом не учитывается ряд факторов, среди которых основной – мультифакториальная природа данного заболевания [2]. И, соответственно, характерной чертой АС должен быть клинический полиморфизм, который в свою очередь подразумевает не только многочисленность и разнохарактерность клинических проявлений болезни, но и различную степень тяжести и скорости развития структурных и органных поражений, особенно на фоне проводимой терапии. С другой стороны, в последнее время накапливается все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания, так как у 50–70% пациентов с нр-аксСпА к пятому году заболевания развивается рСИ [101], т.е. достоверный АС. Кроме того, согласно результатам исследования AVILITY – 1 [25], у пациентов с нр-аксСпА без объективного активного воспаления по данным МРТ или уровню СРБ спустя 12 недель наблюдения развивалась активная картина обострения заболевания, которая наиболее характерна для пациентов с АС.

Интересно, что у пациентов с аксСпА с продолжительностью заболевания менее трех лет по данным рентгенографии таза рСИ можно было увидеть в 30–50% случаев [91]. Этот процент зависит преимущественно от продолжительности заболевания в момент установления диагноза аксСпА и, как сообщается в европейских странах, варьирует от 22% до 77% [116]. Тем не менее выявление СИ с помощью рентгенографии не единственный визуализационный метод для ранней диагностики пациентов с аксСпА, поскольку формирование структурных изменений в КПС обычно занимает от нескольких месяцев до нескольких лет [93]. Кроме того, интерпретация рентгенограмм костей таза с начальными структурными из-

менениями КПС часто сложна и вносит определенные противоречия между специалистами [114], о чем сообщалось в совместных работах ревматологов и рентгенологов, в том числе включая одно когортное исследование раннего аксСпА – DESIR [143, 129].

1.3. Роль МРТ в диагностике и прогнозе аксиального спондилоартрита

Исследования КПС и позвоночника у пациентов со СпА с помощью МРТ внесли большой вклад в понимание эволюции заболевания, ранней диагностики и были использованы в качестве объективного критерия оценки эффективности при клинических испытаниях. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать деструктурные изменения костной ткани, которые не выявлялись рентгенологическим методом: воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [33]. В последние годы были проведены научные исследования, посвященные изучению роли МРТ в ранней диагностике СпА, по результатам которых стало известно, что можно выявить ранние признаки воспаления за 3–7 лет до обнаружения достоверных рентгенологических изменений в КПС. Таким образом, была доказана возможность ранней диагностики рСИ [104].

В 2009 г. группа специалистов ASAS/OMERACT, состоящая из ревматологов и рентгенологов, впервые определила изменения в аксиальном скелете, с помощью которых стало возможно выявление активного воспаления костной ткани и поствоспалительных элементов [98]. Для выявления активных воспалительных изменений (отек костного мозга/остеит) рекомендуется использовать T2-взвешенный режим с обязательным подавлением жира (STIR); для выявления поствоспалительных изменений, таких как эрозия, склероз, анкилозы и жировая перестройка костной ткани, требуется T1-взвешенный режим. Остеит представляет собой гиперинтенсивный сигнал на снимках в STIR режиме: чем сильнее данный сигнал, тем с большей вероятностью он отражает активное воспаление. Периартикулярная жировая инфильтрация является результатом эстерификации жирных кислот в очагах воспаления, опре-

деляемым сигналом повышенной интенсивности в T1-взвешенном режиме, и может указывать на очаги предшествующего воспаления [98].

Однако следует отметить, что еще окончательно не ясна взаимосвязь между воспалением костной ткани и прогрессированием ее структурных повреждений при аксСпА.

В настоящее время больше сторонников имеет теория, согласно которой предполагается определенная последовательность патологических процессов в КПС, определяющих эволюцию аксСпА. Изначально возникает воспаление в костной ткани КПС, выявляемое методом МРТ – активный СИ/спондилит, которое в свою очередь приводит к эрозированию костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеосклероз и в дальнейшем новая костная ткань, характеризующаяся повышенной гиперпролиферацией, что постепенно приводит к анкилозированию КПС и/или росту синдесмофитов/энтезофитов [15, 88, 123].

Результаты гистологических исследований, проведенных на экспериментальной модели мышей (протеогликан – индуцированный спондилит – ПИС), также показали определенную последовательность патофизиологических процессов в позвоночнике: активное воспаление костной ткани должно сначала уменьшиться или разрешиться, а затем возникает процесс остеопролиферации [128]. Одно из первых исследований, подтверждающих данные результаты, было опубликовано еще в конце 20 в. Oostveen et. al. [86]. По их результатам у пациентов с наличием HLA B27 и ВБС, но без достоверного СИ по данным рентгенографии спустя 3 года выявлено, что активный СИ по данным МРТ является предиктором рентгенологического прогрессирования в КПС. А спустя 9 лет появились данные более длительного исследования продолжительностью 8 лет, которые также подтверждают влияние как активного воспаления КПС по МРТ, так и позитивности пациентов по антигену В27 на дальнейшее остеосклерозирование аксиального скелета [31]. В то же время, согласно наблюдению за Маахстритской когортой пациентов с ВБС, установлено, что у больных отрицательных по антигену В27 и

без воспалительных изменений в КПС (по данным МРТ) за 2 года впервые возникшего активного СИ (по данным МРТ) зарегистрировано не было [141].

При этом приведенные работы анализировали только признаки активного СИ, выявляемого с помощью МРТ. Согласно исследованиям W. Maksymowuch, выявлен предиктор анкилоза КПС у пациентов с АС – жировая перестройка костной ткани КПС или хронический СИ по данным МРТ [79], который также является фактором риска прогрессирования структурных изменений в виде синдесмофитов и в других отделах позвоночника [78]. В дальнейшем был продемонстрирован ряд научных работ, согласно которым синдесмофиты у больных АС образуются значительно чаще на углах позвонков с уже разрешившимся отеком костной ткани – хроническим (по данным МРТ) воспалением [27, 77, 80].

Таким образом, можно предположить наличие ранней – деструктурной и поздней стадии АС [128].

1.4. Рентгенологическое прогрессирование и эволюция аксиального спондилоартрита

На данный момент нет четкости в вопросе предикторов рентгенологического прогрессирования у больных с аксСпА, особенно на ранней стадии развития болезни. По результатам двенадцатилетнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС – OASIS выявлено, что предиктором костной пролиферации аксиального скелета у пациентов с достоверным АС, согласно индексу mSASSS (modified stoke ankylosing spondylitis spinal score), является высокая активность заболевания, определяемая индексом ASDAS СРБ [94]. Определение ASDAS СРБ как индекса активности болезни предпочтительнее, чем индекс BASDAI или лабораторные маркеры крови – СОЭ (скорость оседания эритроцитов) и СРБ, так как он объединяет объективные и субъективные признаки воспаления [74, 75].

По результатам ретроспективного исследования мужчин и женщин с установленным диагнозом АС по истечении 6 лет наблюдения не было выявлено раз-

личий в рентгенологическом прогрессировании согласно индексу mSASSS [28]. Однако женский пол характеризовался более высоким числом синдесмофитов в шейном отделе позвоночника и более медленной скоростью синдесмофитообразования по сравнению с пациентами мужского пола [28].

Анализ ранней когорты пациентов с аксСпА – GESPIC показал, что около 12% пациентов перешли из нр-аксСпА в АС за короткий период в 2 года [93], а также взаимосвязь между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ), курением сигарет и рентгенологическим прогрессированием в позвоночнике [92]. Позже, в 2016 г. те же авторы опубликовали данные, где была выявлена положительная корреляция между индексом ASDAS СРБ и образованием синдесмофитов [90].

Данные исследования учитывали всех пациентов с аксСпА, включая как АС, так и нр-аксСпА, но при этом процесс синдесмофитообразования у пациентов с достоверным АС закономерен в отличие от нр-аксСпА. Также в вышеперечисленных исследованиях рентгенологическое прогрессирование оценивалось с помощью индекса mSASSS, при котором структурные изменения оцениваются по данным рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника [41]. Индекса, оценивающего рентгенологическое прогрессирование в КПС при раннем аксСпА, при котором еще нет синдесмофитов, на данный момент не существует. Оценка же факторов и течения прогрессирования остеосклероза в КПС на начальных этапах развития болезни имеет первостепенную и важную роль для лучшего понимания механизма развития болезни и лечения в дальнейшем.

1.5. Ведение пациентов, стратегия лечения до достижения цели (T2T) у больных с аксиальным спондилоартритом

При таких широко распространенных заболеваниях, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, являющихся причинами высокого уровня смертности и инвалидности в мире, на протяжении многих лет успешно применяется стратегия «лечения до достижения цели» («*treat to*

target» – T2T) [16]. Данная стратегия в последние годы активно внедряется и в ревматологию, позволяя максимально быстро достигать ремиссии или низкой активности болезни (НАБ). В 2010 г. впервые была сформулирована концепция T2T для ревматоидного артрита (РА) [119], основой которой является ранняя диагностика РА, определяющая возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности») [8]. В 2014 г. были опубликованы рекомендации «Лечение системной красной волчанки (СКВ) до достижения цели» [144].

В связи с тем, что в понятие СпА входит целая группа нозологий, которые в свою очередь представлены широким спектром клинических проявлений [19], процесс создания рекомендаций для данных заболеваний был весьма непростым. Также немаловажное значение имеет отсутствие четкого определения ремиссии при СпА. Процессы воспаления и прогрессирования болезни протекают не одновременно, а последовательно, т. е. после стихания воспаления в определенной области аксиального скелета начинается процесс пролиферации костной ткани – прогрессирование болезни [11]. Поэтому начавшийся в 2011 г. процесс по разработке стратегии T2T для СпА разрешился только в 2014 г. публикацией рекомендаций Международной специальной рабочей группы «Лечение СпА, включая АС и ПсА, до достижения цели» [120]. Однако вследствие отсутствия конкретных целей тактики лечения СпА, в отличие от сахарного диабета или РА, принципы терапии основывались на экспертной оценке [120]. В связи со слабой доказательной базой данная стратегия пересматривалась экспертами, и первая редакция рекомендаций была опубликована в 2017 г. [121].

Лечение СпА до достижения цели состоит из 5 основополагающих принципов стратегии и 11 рекомендаций (табл. 2).

Таблица 2 – Главные принципы и рекомендации стратегии лечения до достижения цели при СпА (модификация по J. S. Smolen, M. Schöls, J. Braun et. al. [121])

Главные принципы
А. Цель лечения должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога
В. Лечение до достижения цели с помощью контроля активности заболевания и соответствующей коррекцией лечения улучшает прогноз болезни
С. СпА и ПсА являются системными заболеваниями; лечение скелетно-мышечных и внескелетных проявлений должно быть согласовано, при необходимости, между ревматологом и другими специалистами (дерматологом, гастроэнтерологом, офтальмологом)
Д. Целями лечения СпА или ПсА является оптимизация долговременного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации коморбидных заболеваний
Е. Подавление воспаления важно для достижения этих целей
Рекомендации Общие для всех форм СпА
1. Целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия активности патологии опорно-двигательного аппарата (артрита, энтезита, дактилита, аксиального поражения) и внескелетных проявлений
2. Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с имеющимися на момент осмотра клиническими проявлениями заболевания; метод лечения следует согласовать со временем, необходимым для достижения цели
3. Клиническая ремиссия / неактивное заболевание определяется как отсутствие клинических и лабораторных проявлений высокой активности болезни
4. Низкая/минимальная активность заболевания может быть альтернативной целью лечения
5. Активность болезни должна быть определена на основании клинических признаков и острофазовых показателей воспаления
6. Проверенные методы определения активности и оценки кожных и/или других значимых внескелетных проявлений должны быть использованы в клинической практике для определения цели лечения и ее стратегии; частота измерений зависит от активности болезни
7. При аксСпА ASDAS является предпочтительным методом, а при ПсА DAPSA или MDA должен быть использован для определения цели терапии

Продолжение таблицы 2

Рекомендации Общие для всех форм СпА
8. Следует учитывать, помимо выбора цели и измерения активности болезни, также сопутствующие заболевания, особенности пациента и связанные с употреблением лекарств риски
9. Дополнительно к клиническим и лабораторным оценкам результаты визуализационных методов могут учитываться при ведении пациента
10. Как только цель достигнута, она в идеале должна быть сохранена на протяжении всего течения заболевания
11. Пациент должен быть надлежащим образом информирован, и с ним необходимо обсудить цели лечения, возможные риски и пользу планируемой стратегии достижения цели

Согласно главным принципам стратегии, целью лечения СпА является оптимизация долговременного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функционального статуса, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации коморбидных заболеваний. То есть уменьшение воспаления приведет к контролю симптомов (боли и скованности в позвоночнике), а также объективных параметров воспаления (СРБ и остеит, обнаруженный с помощью МРТ), в то время как предотвращение образования новой костной ткани сохранит функциональный статус [96].

Согласно рекомендациям, целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия активности патологии опорно-двигательного аппарата (артрита, энтезита, дактилита, аксиального поражения) и внескелетных проявлений. Альтернативной целью лечения может быть достижение низкой/минимальной активности заболевания (рис. 2). [121].

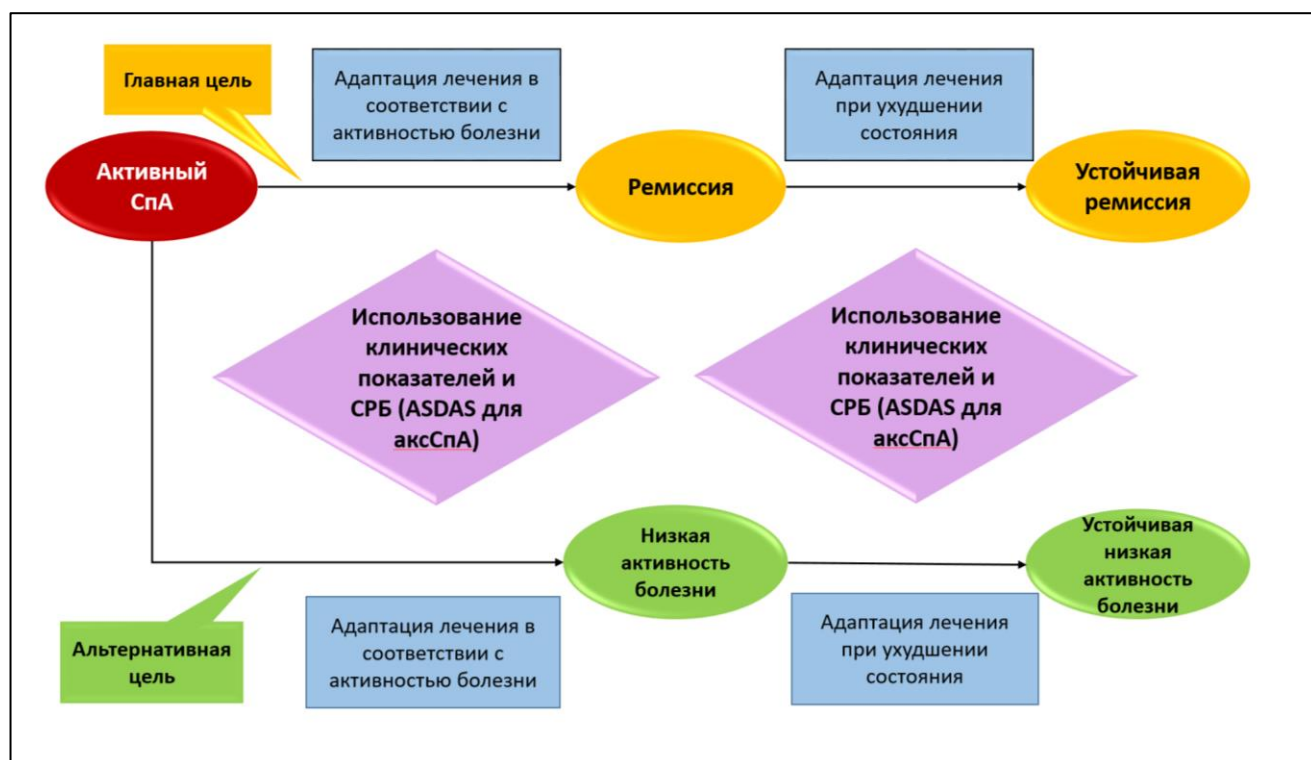


Рисунок 2 – Алгоритм лечения СпА до достижения цели [121]

Ремиссия воспалительных ревматических заболеваний в идеале включает в себя отсутствие симптомов болезни и системного воспаления, максимальное улучшение физических функций и остановку развития структурных изменений [121]. Поскольку остеит является воспалением костной ткани, отсутствие его на снимках МРТ может рассматриваться как инструментально выявляемое проявление ремиссии. Однако формирование синдесмофитов зачастую происходит без МРТ визуализационных воспалительных изменений [135, 136] и наблюдается у пациентов во время клинической ремиссии на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли – α (иФНО- α). В связи с этим в стратегии Т2Т для СпА сформулировано определение термина клинической ремиссии / неактивного заболевания как отсутствие клинических и лабораторных доказательств значимой активности болезни [121], что в большей степени подходит для пациентов с ранним акСпА. Для пациентов же с развернутой и поздней стадиями АС при наличии необратимых структурных изменений, существенном ограничении физических функций и снижении качества жизни рабочая группа предложила следовать альтернативной цели до достижения НАБ [121].

Следует отметить, что понятие ремиссия, которое весьма спорно и до конца не определено, впервые вводится для группы заболеваний СпА и до настоящего времени еще не проводилось клинических исследований, целью которых являлось бы ее достижение. В настоящее время для нр-аксСпА и АС проф. J. Sieper предлагает определить ремиссию как низкий уровень BASDAI плюс нормальный уровень СРБ или с помощью индекса ASDAS СРБ (ASDAS СОЭ) [114]. С появлением рекомендаций Т2Т при СпА, основанных на экспертном мнении, появились конкретные цели для исследования клинической эффективности разных терапевтических тактик и дальнейшей разработки алгоритма ведения пациентов с ранним аксСпА.

В 2016 г. были опубликованы обновленные рекомендации международной группы ASAS-EULAR по ведению пациентов с аксСпА [137]. Главной отличительной чертой от предыдущих рекомендаций 2010 г. является охват всего спектра аксСпА, т. е. отражено ведение пациентов не только с АС, но и с нр-аксСпА. Кроме того, эти рекомендации подчеркивают важную роль нефармакологических методов лечения и вновь подтверждают первостепенную необходимость назначения НПВП.

Основными принципами ведения пациентов с аксСпА являются:

1. Мультидисциплинарный подход, координируемый ревматологом, в связи с тяжестью заболевания и разнообразными клиническими проявлениями аксСпА.
2. Максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения/нормализации функции и социальной активности.
3. Комбинация нефармакологических и фармакологических лечебных мероприятий для оптимального ведения больных с аксСпА.
4. Общее решение пациента и ревматолога по поводу лечения с целью достижения наилучшего исхода.
5. Учет ревматологом индивидуальных, медицинских, социальных и экономических потерь при лечении пациента с аксСпА.

В одном из пунктов данных рекомендаций указывается на важность мониторинга динамики клинической симптоматики, включая показатели, описываемые пациентом, лабораторные тесты и данные, полученные при использовании адекватных методов визуализации. Частота осмотров должна определяться на индивидуальной основе в зависимости от выраженности клинических проявлений, тяжести болезни и вида терапии. Таким образом, регулярное наблюдение врачом-ревматологом за активностью болезни позволит сохранить функциональный статус и качество жизни пациентов с аксСпА.

1.5.1. Мобильные технологии в ревматологии

Международной группой ASAS предполагается, что регулярный мониторинг со своевременной коррекцией терапии позволит обеспечить стойкую ремиссию или низкую активность болезни, а также хороший функциональный статус и высокое качество жизни пациентов с аксСпА.

Однако в клинической практике не всегда удается осуществлять регулярное наблюдение врачом-ревматологом за всеми пациентами со СпА по ряду причин. Во-первых, дебют аксСпА приходится на молодой, трудоспособный возраст, в среднем от 25 до 35 лет [39, 67, 68, 83, 106, 130], когда в силу активной трудовой занятости нет времени посещать врачей для регулярного наблюдения за состоянием здоровья. Во-вторых, в настоящее время укомплектованность врачами-ревматологами медицинских учреждений не удовлетворяет растущим потребностям населения, когда показатели хронических ревматических заболеваний, в том числе аксСпА, непрерывно повышаются: в 2010 г. число больных АС в России составило 39,8 тыс., в 2013 г. число больных со спондилопатиями достигло 89 тыс. [1]. Трудности в доступности консультации врача-ревматолога возникают и вследствие того, что медицинские организации, в которых можно получить специализированную медицинскую помощь, как правило, сосредоточены в крупных городах, расположенных на большом расстоянии от других населенных пунктов Российской Федерации.

В связи с этим назрела необходимость создания и внедрения альтернативных моделей оказания специализированной медицинской помощи [97], таких как телемедицина и активное создание пациентских организаций, участвующих в оказании ревматологической помощи [55].

Молодых пациентов трудоспособного возраста с аксСпА, так называемое поколение «большого пальца», легче вовлекать в инновационные, технологические программы, связанные с применением электронных технологий: гаджетов, смартфонов и компьютеров. Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья с помощью удобных для повседневного использования смартфонов в настоящее время легко осуществимо и является быстро развивающимся направлением современной медицины, обеспечивающим широкие возможности для проведения постоянного мониторинга пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими, как аксСпА.

Мобильное здоровье (mHealth) – область телемедицины, в которой мобильные устройства, особенно мобильные приложения на смартфонах, используются как врачами, так и пациентами [64]. Приложения mHealth могут быть полезными инструментами для самоконтроля активности болезни пациентами, а также для облегчения связи между пациентами и медицинским персоналом, в частности врачами [30]. В последнее десятилетие рынок таких приложений во всем мире активно развивается, с одной стороны, позволяя пациентам вести дневники своего здоровья, с другой – предлагая широкий выбор приложений для помощи практикующим врачам. Примерно 70% приложений в настоящее время используются в области красоты и фитнеса, остальные 30% – в практической медицине: для консультаций пациентов с врачами, диагностики, мониторинга фармакологической и нефармакологической терапии заболеваний, а также мониторинга своего здоровья больными [126]. Сегодня уже доказана эффективность консультаций врачей-ревматологов через электронную систему, где зарегистрированы пациенты [109].

При хронических ревматических заболеваниях, таких как РА и СпА, мобильные приложения могут дать возможность пациентам более активно участвовать в процессе лечения [56]. В исследовании, проведенном в Португалии, 86 из 100 паци-

ентов с РА согласились, что приложение для смартфонов, которое обеспечивает возможность самоконтроля, было бы полезным [17]. Также японскими исследователями выявлено, что результаты самооценки, которые проводились с использованием валидированных инструментов, коррелировали с оценкой активности РА врачом-ревматологом [85]. На рынке мобильных приложений по ревматологической патологии в подавляющем большинстве представлены приложения, посвященные РА и СКВ, которые несут как общий информационный посыл о заболеваниях, так и позволяют отслеживать активность болезни самим пациентом и врачом [56, 126]. На данный момент в мире представлено всего 5 мобильных приложений для пациентов с АС, согласно поисковой системе <http://myhealthapps.net/> (табл. 3).

Таблица 3 – Мобильные приложения для пациентов с АС

Мобильное приложение	Цена	Цель приложения	Разработчик
SUAS – Supporting and Understanding Ankylosing Spondylitis	Бесплатно	Предоставляет информацию пациентам о заболевании АС. Представлена информация о симптомах, терапии, лечебной физкультуре, есть возможность заполнять индекс BASFI	Publicis D Healthcare (Based in Ireland) http://www.publicisdhealthcare.ie
iAnkylosing Spondylitis	Бесплатно	Образовательное приложение о АС Содержит голосовые и текстовые видео, которые описывают симптомы, диагностические критерии, генетику и терапию	Anatomate-Apps, Australia (now Human Media Pty, Australia) (Based in Australia)
iAnkylosing Spondylitis Pro	€19.2/\$21.81/ ¥1450	Партнерское приложение iAnkylosing Spondylitis, которое предназначено для практикующих врачей-ревматологов, включающее более подробную медицинскую информацию, такую как анатомия осевого скелета и учебные материалы по инструментальной диагностике (МРТ и рентгенография) АС	Anatomate-Apps, Australia (now Human Media Pty, Australia) (Based in Australia)

Продолжение таблицы 3

Мобильное приложение	Цена	Цель приложения	Разработчик
Back to Action	Бесплатно	Отображает упражнения лечебной физкультуры для людей с АС. Может использоваться как часть обычной ежедневной тренировки дома или в тренажерном зале	Apache Solutions Ltd, UK (Based in United Kingdom) http://apache.co.uk
RheumaTrack	Бесплатно	Рассчитано на всех пациентов с ревматической патологией, выполняет функцию дневника здоровья, куда могут заноситься симптомы, данные некоторых опросников и текущая терапия	Nicole Derouaux of Mutterelbe Medical UG, Germany (Based in Germany) http://www.mutterelbe.de

1.5.2. Роль НПВП в эволюции раннего аксиального спондилоартрита

Что касается фармакологических методов лечения, согласно тем же обновленным рекомендациям ASAS-EULAR 2016 [137], стратегии T2T [121] и рекомендациям российской Экспертной группы по изучению СпА [4] НПВП остаются препаратами первой линии у больных с аксСпА. Пациенты с болями и скованностью должны использовать НПВП в максимальных терапевтических дозах с учетом рисков и пользы от их применения. У пациентов с хорошим ответом на НПВП предпочтителен их длительный прием, если нет противопоказаний [137]. Однако, несмотря на наличие определенных рисков при постоянном приеме НПВП, данные двух исследований свидетельствуют о том, что отсутствие постоянного приема НПВП приводит к увеличению смертности у пациентов с АС [21, 57].

Так почему же предпочтителен длительный прием и при каком уровне активности заболевания? Согласно исследованию INFAST в группе пациентов с активным ранним аксСпА (длительность болезни ≤ 3 года, возраст начала болезни от 18 до 48 лет, боль в спине > 4 баллов по ВАШ, BASDAI > 4 баллов) спустя 28 недель лечения напроксеном в дозе 1000 мг/сут. у 72,5% пациентов удалось достичь ответ ASAS20 и у 56,9% – ответ ASAS40 [112].

В недавнем кохрановском обзоре [70] проведен анализ 39 исследований, посвященных аксСпА, включая 35 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), 2 квази-РКИ, 2 наблюдательных исследования. В этих работах результаты назначения НПВП (неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ-2) сравнивались с плацебо. Эти работы показали положительный эффект НПВП в отношении сравниваемых критериев эффективности: боль в позвоночнике по ВАШ [4 исследования, n = 850, M - 16,51, 95% ДИ (доверительный интервал) от -20,84 до -12,17 по шкале от 0 до 100], индекс BASDAI [1 исследование, n = 190, M -17,45, 95% ДИ -23,10 до -11,80 по шкале от 0 до 100] и BASFI [2 исследования, n = 356, M -9,07, 95% ДИ от -13,04 до -5,10 по шкале 0–100]. Также был выявлен положительный эффект и от селективных ЦОГ-2 НПВП в сравнении с плацебо по тем же критериям: общая боль в позвоночнике по ВАШ (2 исследования, n = 349, M -21,68, 95% ДИ от -35,94 до -7,42), BASDAI (n = 193, M -22,00, 95% ДИ от -27,44 до -16,56) и BASFI (2 испытания, n = 349, M -13,42, 95% ДИ от -17,35 до -9,49) [29; 45; 131]. Более того, не было выявлено значимых различий по эффективности между двумя классами НПВП (селективные и неселективные) (табл. 4) [23, 59].

Таблица 4 – Сравнение влияния неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на выраженность боли в позвоночнике у пациентов с АС

Исследователи	Препарат	Количество пациентов	Продолжительность исследования	Δ Боль в позвоночнике по ВАШ (0–100 мм)
Balazcs, 2015 [93]	Напроксен 1000 мг/сут.	143	6 недель	-30,6
	Эторикокиб 60 мг/сут.	660		-29,0
	Эторикокиб 90 мг/сут.	144		-31,2
Huang 2014, [94]	Целекоксиб 200 мг/сут.	117	6 недель	-23,7 (20,6)
	Диклофенак 75 мг/сут.	115		-26,7 (22,9)

Примечание: Δ – разница между исходной и конечной точками ВАШ.

Также имеются исследования, показавшие положительный эффект длительного применения НПВП в терапевтических дозах в течение 1 года на уменьшение выраженности активного СИ по данным МРТ у пациентов с ранним активным аксСпА [125].

По вопросу влияния НПВП на прогрессирование рентгенологической картины результаты проведенных исследований весьма противоречивые (табл. 5). Так, по результатам РКИ F. Kroon и соавт. непрерывное, длительное использование НПВП (ингибитор ЦОГ-2 – целекоксиб) у пациентов с АС с повышенным СРБ приводит к уменьшению прогрессирования структурных изменений позвоночника, согласно индексу mSASSS в сравнении с режимом «по требованию» [71]. Однако результаты работы J. Sieper показали обратное – не было выявлено достоверного различия между постоянным приемом НПВП (неселективный НПВП – диклофенак) и режимом «по требованию» у пациентов с АС, даже у больных с изначально высоким значением СРБ [113].

Таблица 5 – Влияние НПВП на рентгенологический индекс прогрессирования mSASSS у пациентов с АС

№	Исследования	mSASSS						
		N	М, исходно	р	М, спустя 2 года	р	Δ между исходной и конечной точкой	р
1.	Sieper, 2015 [113] - постоянный прием диклофенака 150 мг/сут. - прием диклофенака 150 мг/сут. в режиме «по требованию»	62	10,9 (15,5)	0,10	12,2 (16,7)	0,13	1,28	0,39
		60	16,4 (18,2)		17,2 (18,6)		0,79	
	СРБ>5 мг/л, исходно - постоянный прием диклофенака 150 мг/сут. - прием диклофенака 150 мг/сут. в режиме «по требованию»	34	13,9 (17,9)	0,20	15,6 (19,6)	0,22	1,68	0,28
		35	19,3 (19,0)		20,6 (19,3)		0,96	

Продолжение таблицы 5

№	Исследования	mSASSS						
		N	M, исходно	p	M, спустя 2 года	p	Δ между исходной и конечной точкой	p
2.	Кroon, 2012 [71] СРБ>5 мг/л, исходно - постоянный прием целекоксиба 200 (400) мг/сут.	52	7,9 (14,7)	НО	НО	НО	0,2	0,00
	- прием целекоксиба 200 (400) мг/сут. в ре- жиме «по требованию»	45	9,3 (15,2)		НО		1,7	

Примечание: *НО – не определялось.

И всего лишь одно исследование было проведено по изучению влияния приема НПВП при раннем аксСпА: в 2012 г. Д. Поддубный [89] сравнил влияние индекса приема НПВП на рентгенологическое прогрессирование у пациентов с АС и нр-аксСпА. Высокое потребление НПВП (индекс НПВП ≥ 50) у пациентов с АС ассоциировалось с меньшей вероятностью значительного рентгенографического прогрессирования, определяемого как ухудшение mSASSS на ≥ 2 единицы: OR = 0,15, 95% ДИ от 0,02 до 0,96, p = 0,045 по сравнению с пациентами с низким потреблением НПВП (индекс НПВП < 50). Этот эффект был наиболее выражен у пациентов с наличием синдесмофитов исходно и с повышенным СРБ. У пациентов с нр-аксСпА не было обнаружено существенных различий в отношении синдесмофитообразования между высоким и низким индексом приема НПВП. Таким образом, постоянное потребление НПВП в течение 2 лет связано с задержкой рентгенологического прогрессирования в позвоночнике у пациентов с АС. При нр-аксСпА этот эффект менее выражен, вероятно, из-за низкого уровня образования новой кости в позвоночнике на данном этапе.

По результатам исследований L. Kristensen и соавт., сравнивающих развитие нежелательных реакций при приеме двух классов НПВП у пациентов с аксСпА, не обнаружено различий в частоте желудочно-кишечных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии при сравнении ингибиторов ЦОГ-2 с традиционными НПВП [69]. Тем не менее у пациентов, не использующих НПВП, был выявлен

значительно меньший риск развития данных патологий по сравнению с пациентами, получавшими традиционные НПВП: I. Essers и соавт. сообщили о большем риске ишемической болезни сердца у пациентов с АС, которые принимают как традиционные НПВП (скорректированное отношение риска (95% ДИ) 1,36 (1,00 до 1,85)), так и ингибиторы ЦОГ-2 (скорректированное отношение риска (95% ДИ) 3,03 (1,61–5,69)) по сравнению с общей популяцией [49].

1.5.3. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с аксиальным спондилоартритом

Согласно рекомендациям ASAS, иФНО- α назначаются пациентам с аксСпА (включая как АС, так и нр-аксСпА) при неэффективности НПВП [139]. Однако в Российской Федерации среди пациентов с аксСпА терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) могут получать больные с шифром МКБ-М 45.0, который подразумевает только достоверный АС.

Все препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли – α (иФНО- α) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб и цертозизумаба пэгол) обладают сходной эффективностью в лечении активного АС: 40–50% пациентов достигают ответ ASAS40 или у 50–60% больных регистрировалось улучшение на 50% по индексу BASDAI, а также существенное уменьшение активного воспаления костной ткани по данным МРТ [42, 61, 72, 132, 133]. Предикторами хорошего ответа на лечение ФНО- α у больных с АС являются короткая продолжительность болезни, молодой возраст, сохраненный функциональный статус, повышенный уровень СРБ и остеит, выявляемый с помощью МРТ [100, 102, 145]. Кроме того, все препараты из данной группы показали также хороший клинический эффект в исследованиях у пациентов с нр-аксСпА, в особенности у больных с объективными признаками воспаления (высокий СРБ и остеит по данным МРТ) [47, 72, 117, 118]. Таким образом, иФНО- α показаны для лечения пациентов с нр-аксСпА, кроме тех, у кого отсутствуют лабораторные и инструментальные признаки воспаления.

За последние годы также были проведены и продолжаются по настоящее время исследования по изучению эффективности иФНО- α и влияния на рентгенологическое прогрессирование при нр-аксСпА. При сравнении пациентов с АС, получавших терапию иФНО- α , с контрольной группой на протяжении 2–4 лет разницы в скорости рентгенологического прогрессирования выявлено не было [36, 134, 135, 138]. Однако спустя более длительный промежуток времени, около 8 лет наблюдения, отмечается некоторое замедление синдесмофитообразования в группе больных, принимавших инфликсимаб [24].

Также в последние годы активно изучается действие нового класса препаратов – ингибиторов интерлейкина 17А на активность и рентгенологическое прогрессирование аксСпА. Была доказана эффективность лечения секукинумабом у пациентов с АС: частота ответа ASAS20, достигнутая в исследованиях при лечении этим препаратом на 16-й неделе, была сходной с аналогичным показателем, зарегистрированным в исследованиях иФНО α [18, 26, 20]. Таким образом, в обновленных рекомендациях по ведению пациентов с аксСпА ASAS – EULAR уже указана возможность назначения пациентам с высокой активностью заболевания препаратов ингибиторов интерлейкина 17А [137].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленных целей и задач в открытое, проспективное исследование было включено 164 пациента с ранним аксСпА (согласно классификационным критериям аксСпА ASAS, 2009 г. [105]), соответствующих критериям включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

1. Жители Москвы и Московской области.
2. Возраст пациентов от 18 до 45 лет на момент включения.
3. Больные, удовлетворяющие классификационным критериям аксСпА ASAS, 2009 г.
4. Длительность ВБС на момент включения в исследование более 3 месяцев и менее 5 лет.
5. Наличие письменного информированного согласия больных после предоставления врачом всей необходимой информации о целях исследования.

Критерии исключения из исследования:

1. Беременные.
2. Пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (электронный кардиостимулятор, эндопротезы суставов, металлоконструкции на позвоночнике и др.).
3. Какое-либо клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования, или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психиатрические заболевания, тяжелая органная патология и т.д.).
4. Отказ пациента от участия в исследовании.
5. Длительность заболевания аксСпА более 5 лет.

Длительность исследования составила 2 года для 68 пациентов, 1 год для 26 больных, 1 год для 35 участников в тестировании мобильного приложения «ASpine» и первичное обследование для 35 пациентов.

Все пациенты были разделены на 3 группы с помощью простой рандомизации согласно четным и нечетным порядковым номерам. В первой группе (группа постоянного приема НПВП) осуществлялся регулярный контроль врача-ревматолога за состоянием здоровья пациентов с рекомендациями приема НПВП регулярно в терапевтических дозах. Во второй группе (группа приема НПВП «по требованию») наблюдались больные с посещением врача-ревматолога 1 раз в год и с рекомендациями приема НПВП в зависимости от наличия ВБС. Пациенты обеих групп при обострении заболевания или возникновении нежелательных явлений могли прийти на внеплановый визит. Больные, участвовавшие в тестировании мобильного приложения «ASpine», составили дополнительную третью группу, у которых предполагался активный самоконтроль за активностью болезни и рекомендовался постоянный прием НПВП в терапевтических дозах.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом 21 января 2016 г. На всех пациентов имеется письменное информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации. Также были соблюдены все юридические аспекты, в том числе положение о локализации хранения и отдельных процессов обработки персональных данных, определенное в Федеральном законе от 21.07.2014 № 242 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части уточнения порядка обработки персональных данных в информационно-телекоммуникационных сетях».

2.2. Общая характеристика больных

В открытое, проспективное исследование всего включено 164 пациента. Все пациенты, последовательно пришедшие на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2015–2017 гг., были включены в Московскую когорту КоРСАр (Когорта Раннего СпондилоАртритита), формирование которой началось в

2013 г. и продолжается по настоящее время. Все больные соответствовали классификационным критериям аксСпА ASAS, 2009 г. Диагноз АС устанавливался согласно Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. [140]. Пациентам, удовлетворявшим критериям аксСпА, но без достоверного рентгенологического СИ (двусторонний СИ ≥ 2 ст. по Kellgren или односторонний СИ 3–4 ст. по Kellgren), устанавливался нр-аксСпА [99].

2.3. Методы исследования

В исследовании проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациентов, оценивалась безопасность проводимой терапии и статистическая обработка данных. Также было создано и проводилось тестирование программного обеспечения мобильного приложения для мониторинга пациентов с аксСпА.

Объем исследований, которые проводились пациентам согласно группам и этапам, представлен в табл. 6.

Таблица 6 – Объем исследований согласно этапам исследования

Этапы исследования	Объем исследований
Исходно (у всех групп)	Клиническое обследование, включая оценку функционального статуса согласно BASFI; лабораторные исследования: генотипирование HLA-B27, вчРФ, вчАЦЦП, вчСРБ, клинический и биохимический анализ крови, определение активности заболевания по BASDAI, ASDAS СРБ; инструментальные исследования: рентгенография костей таза в прямой проекции и ПО позвоночника с захватом 2 последних грудных позвонков в боковой проекции; МРТ КПС и ПО позвоночника

Продолжение таблицы 6

Этапы исследования	Объем исследований
Каждые 3 месяца (группа постоянного приема НПВП)	Оценка безопасности проводимой терапии НПВП: клиническое обследование; клинический, биохимический анализ крови; расчет индекса НПВП
1 раз в 12 месяцев (группа постоянного приема НПВП и группа приема «по требованию»)	Клиническое обследование; лабораторные исследования: вчСРБ, клинический и биохимический анализ крови, определение активности заболевания; инструментальные исследования: рентгенография костей таза в прямой проекции и ПОП с захватом 2 последних грудных позвонков в боковой проекции; МРТ КПС и ПО позвоночника; расчет индекса НПВП
Непрерывно в течение 12 месяцев (группа тестирования мобильного приложения «ASpine»)	Тестирование мобильного приложения «ASpine»

2.3.1. Клинические методы исследования

Данные клинического обследования заносились в специально разработанную тематическую карту, включающую демографические данные (возраст, пол), анамнез заболевания (длительность ВБС, наличие внескелетных проявлений заболевания, таких как увеит, псориазические высыпания и ВЗК, наличие семейного анамнеза АС) и клинические проявления болезни на момент осмотра. Клинические проявления включали в себя следующие показатели:

1. Поражение аксиального скелета: интенсивность боли в позвоночнике в течение дня и в ночное время оценивалось по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) с количеством баллов от 0 до 10 [115].

2. Поражение периферических суставов: счет количества припухших суставов из 44 возможных [115].

3. Наличие болезненных энтезисов: счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [58].

4. Функциональный статус оценивался с помощью индексов BASFI [37] и BASMI [62, 63].

2.3.2. Лабораторные методы исследования

В настоящем исследовании использовались следующие лабораторные показатели: на 1 визите всем пациентам проводилось генотипирование HLA B27 и для исключения ревматоидного артрита было предусмотрено определение ревматоидного фактора и АЦПП; каждые 12 месяцев количественное определение уровня высокочувствительного СРБ (мг/л); определение уровня СОЭ методом по Вестергрену (мм/ч); для безопасности терапии НПВП у группы № 1 каждые 3 месяца контролировались показатели трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, креатинина и общего анализа крови.

2.3.3. Активность заболевания

Для определения активности заболевания в исследовании использовались индексы BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) [125] и ASDAS-СРБ (AS Disease Activity Score) [74]. Расчет данных индексов проводился согласно рекомендациям ASAS [115].

2.3.4. Инструментальное обследование

Исследуемым пациентам в лаборатории лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующий – д.м.н. А. В. Смирнов) проводились следующие исследования:

1. Рентгенография костей таза в прямой проекции и ПОП с охватом 2 последних грудных позвонков в боковой проекции. Стадия СИ устанавливалась согласно классификации по Kellgren [65]. Для оценки прогрессирования болезни была принята суммарная стадия рентгенологического СИ (срСИ), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента, путем определения суммы стадий СИ в левом и правом КПС согласно классификации по Kellgren. Для расчета скорости рентгенологического прогрессирования в КПС применялась следующая формула:

скорость прогрессирования рСИ = $\frac{(\text{срСИ}^2 - \text{срСИ}^1) \times 12}{\text{период интереса}}$, где срСИ¹ – исходное значение срСИ, срСИ² – значение срСИ в динамике периода интереса.

2. Магнитно-резонансная томография КПС и поясничного отдела позвоночника в режимах T1, STIR на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 Тесла, матрица 288 × 192. Поясничный отдел позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС – в полукоронарных. Активные воспалительные изменения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака спондилита и/или СИ. Наличие ВИ в КПС и позвоночнике констатировалось, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе [98]. Для подсчета выраженности активного СИ КПС использовался британский счет LEEDS [82].

2.4. Профиль и безопасность проводимой терапии

Согласно дизайну исследования, пациенты группы постоянного приема НПВП принимали их регулярно в максимальной терапевтической дозе, а пациенты группы приема «по требованию» – в зависимости от наличия ВБС. Вследствие того что эффективность лечения аксСпА не зависит от принадлежности к какому-либо классу НПВП [137], в данном исследовании не отдавалось предпочтений при выборе препарата. При сохранявшейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания после последовательного приема двух НПВП в течение 1 месяца пациентам инициировалась терапия иФНО-α согласно рекомендациям [137]. Исходно 3 (4,4%) пациента получали ГИБП, спустя 2 года наблюдения их число увеличилось до 14 (20,5%). В связи с малым количеством больных и непродолжительным приемом ГИБП было решено не оценивать их рентгенологическое прогрессирование.

Мониторинг безопасности терапии НПВП проводился согласно российским клиническим рекомендациям «рационального применения НПВП в клинической практике» [7].

Перед назначением НПВП у всех пациентов оценивались факторы риска нежелательных реакций на данные препараты, подробно собирался анамнез о сопутствующей патологии органов пищеварительной, мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем, непереносимости лекарственных средств. В ходе исследования при наличии у больных жалоб со стороны вышеперечисленных систем врач-ревматолог рекомендовал проведение дополнительных исследований и консультаций врачей-специалистов по мере необходимости в соответствии с порядком оказания медицинской помощи.

Для контроля безопасности длительного приема НПВП всем пациентам на каждом визите рассчитывался индекс приема НПВП [44]. Формула расчета индекса НПВП: (эквивалентная доза НПВП) x (дни приема НПВП между двумя визитами) x (количество дней приема в неделю) / (общее количество дней между двумя визитами). Например: пациент пришел на второй визит через 3 месяца, принимал 90 мг аркокси в течение 2 месяцев 3–5 дней в неделю. Расчет: $100 (90 \text{ мг аркокси}) \times 60 (2 \text{ мес.}) \times 4/7 (3\text{--}5 \text{ дней в неделю}) / 90 (3 \text{ мес.}) = 38,1$. Расчет частоты приема НПВП в неделю: каждый день в неделю – 7/7; > 5 дней в неделю – 6/7; 3–5 дней в неделю – 4/7; 1–3 дней в неделю – 2/7; < 1 дня в неделю – 0,5; не принимал – 0. Расчет эквивалентных доз НПВП, используемых в исследованиях, представлен в табл. 7.

Таблица 7 – Расчет эквивалентной дозы НПВП (0–100)

НПВП	Доза, эквивалентная 150 мг диклофенака (100 по шкале эквивалентной дозы НПВП)
Диклофенак	150 мг
Напроксен	1000 мг

Продолжение таблицы 7

НПВП	Доза, эквивалентная 150 мг диклофенака (100 по шкале эквивалентной дозы НПВП)
Ацеклофенак	200 мг
Целекоксиб	400 мг
Этодолак	600 мг
Эторикоксиб	90 мг
Ибупрофен	2400 мг
Индометацин	150 мг
Кетопрофен	200 мг
Мелоксикам	15 мг
Нимесулид	200 мг
Пироксикам	20 мг
Теноксикам	20 мг

2.5. Программное обеспечение

Мобильное приложение «ASpine» создано двумя организациями – ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и Межрегиональной общественной благотворительной организацией инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» (МРОБОИ ОВББ).

Мобильное приложение «ASpine» – это технология для сервиса-помощника для пациентов с аксСпА. В первую очередь любой сервис включает в себя определенный набор решений, в частности, для «ASpine» это:

- мобильное приложение для пациентов;
- веб-сервис для пациентов;
- веб-сервис для врачей;
- центральный сервер для сбора, хранения и обработки информации.

Сервис «ASpine» построен на основе архитектуры «клиент – сервер», где сервер обслуживает запросы всех клиентов, которые имеют права на подключение к нему (рис. 3).

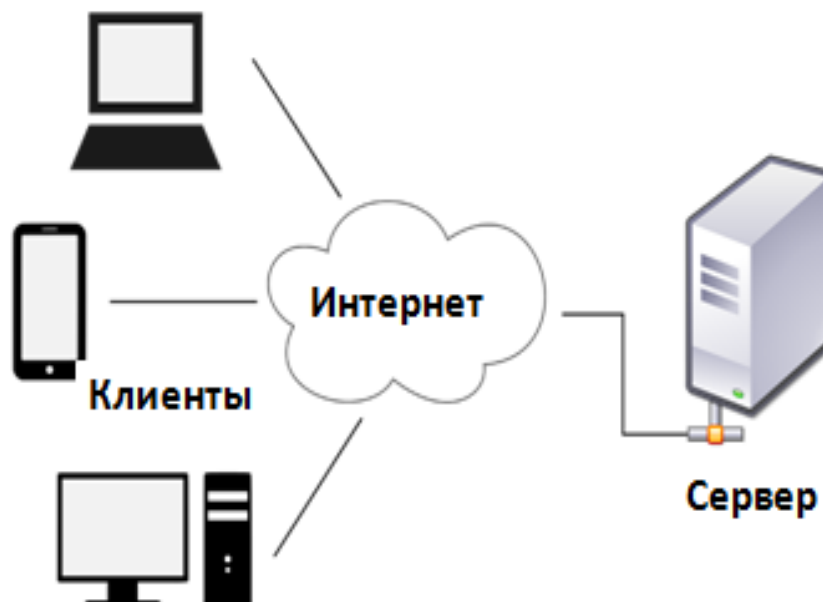


Рисунок 3 – Схема сервиса «ASpine»

Как упоминалось ранее, основным звеном сервиса выступает главный сервер, в понимании архитектуры «ASpine» это не один компьютер, а «облачный» (cloud) сервис, который использует все преимущества распределенных вычислений и хранения данных. Главный сервер, на который подключаются приложения, представляет собой набор микросервисов для обслуживания работы клиентов главного сервера.

Используемые сервисы:

- сервис для проведения аутентификации и авторизации пользователя в системе;
- сервис, который хранит и обслуживает исключительно персональные данные пользователей («ASpine»), следует всем современным решениям, стандартам и законам в области хранения персональных данных;
- сервис для хранения, обработки и анализа данных о состоянии пользователя;
- сервис уведомлений как пациента, так и врача.

Главный сервер предоставляет API (Application Programming Interface – интерфейс прикладного программирования), с помощью которого собирается и отправляется информация от приложений клиентов. API сервиса «ASpine» обеспечивает круглосуточный доступ к информации о состоянии здоровья пользователя, синхронизацию данных со всеми клиентами, проверку целостности получаемых и отправляемых клиентских данных.

Основные преимущества применения микросервисной архитектуры на главном сервере – это:

- возможность быстрого масштабирования в зависимости от числа новых клиентов, подключаемых к системе;
- возможность обновлять только определенные сервисы с нулевым или минимальным воздействием на работу системы в целом;
- свобода в использовании технологий в зависимости от решаемых сервисом задач;
- возможность распределения сервисов между датацентрами для увеличения отказоустойчивости системы и экономии средств на обслуживание.

API главного сервера построен с использованием фреймворка Symfony.com, написанного на PHP (Hypertext Preprocessor – гипертекстовый препроцессор), поддерживающем последнюю, самую быструю версию языка. Фреймворк Symfony – одно из самых современных и высокотехнологичных решений, его активное развитие поддерживается огромным сообществом. Symfony является децентрализованным фреймворком, разбитым на набор компонентов, которые можно заменить или обновить согласно своим требованиям. Symfony распространяется под свободной для коммерческого использования лицензией и проходит регулярные проверки независимыми компаниями на наличие уязвимостей в коде.

Клиенты сервиса «ASpine» – это в первую очередь мобильные приложения для пациентов с аксСпА. Для сервиса «ASpine» разрабатываются приложения под две основные мобильные операционные системы – Apple iOS и Google Android (рис. 4). В анализируемой в статье версии использовалась операционная система Google Android.

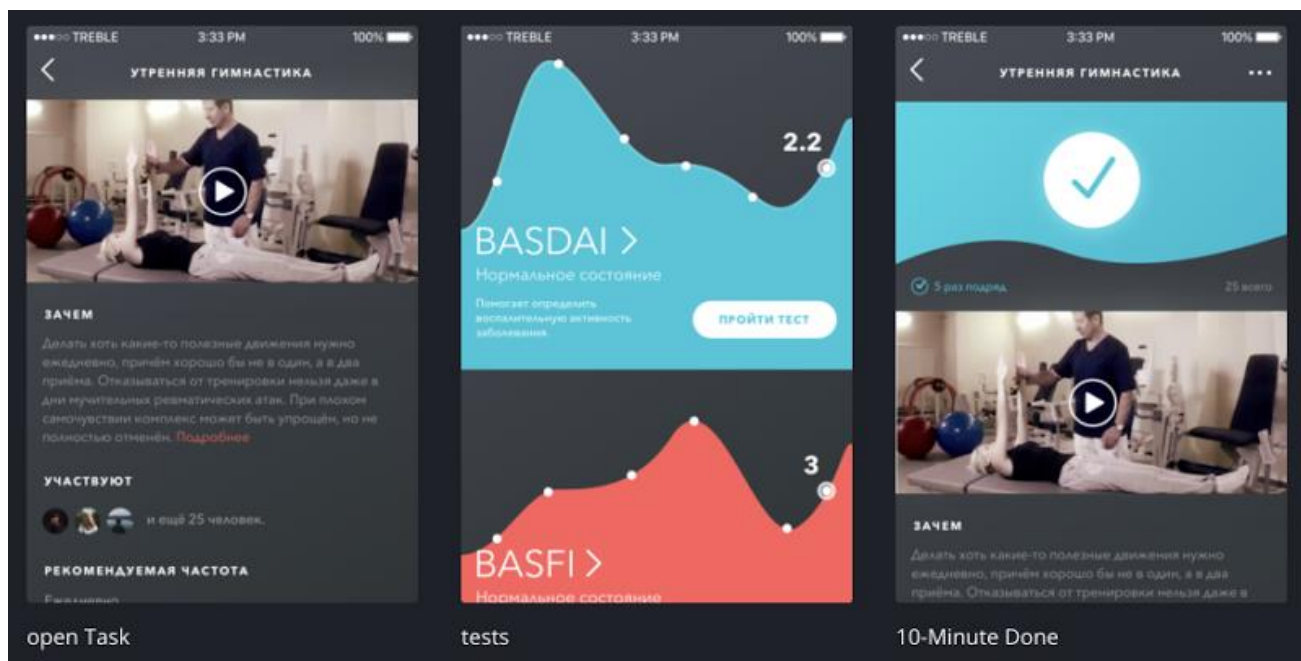


Рисунок 4 – Примеры отображения на мониторе мобильного устройства некоторого функционала приложения «ASpine»

Мобильное приложение при первом запуске требует регистрации или аутентификации для получения данных через API главного сервера. В дальнейшем в работе с приложением пациент свободен в использовании «ASpine» без постоянного подключения к интернету, так как данные о текущей активности сохраняются локально на его мобильном устройстве. Для полноценного использования всех возможностей приложения подключение к интернету является необходимостью, в этом случае доступны:

- информация о состоянии пациента, которая актуализируется на главном сервере и доступна наблюдающему врачу;
- полноценный доступ к уведомлениям от основной системы, анализирующей состояние пациента, обращения к врачу, необходимость сдачи анализов или увеличения интенсивности упражнений;
- доступ к видеоматериалам по ЛФК.

Приложение построено с использованием Facebook React Native framework (<https://facebook.github.io/react-native/>), предназначенного для построения натив-

ных (native mobile apps) мобильных приложений с использованием языка JavaScript и библиотеки React, предназначенной для построения интерактивных пользовательских интерфейсов. Основные преимущества использования React Native:

- стоимость разработки значительно ниже по сравнению с аналогичной на языках objective-c или swift;
- скорость разработки в разы выше;
- способность максимально быстро реагировать и применять изменения в приложениях;
- ориентированность на платформу Android.

Проект мобильного приложения «ASpine» имеет две составные части: непосредственно мобильное приложение для пациента и программа для персонального компьютера (ПК), которой пользуется врач-ревматолог для мониторинга состояния активности заболевания у пациентов. Каждый пациент в режиме он-лайн прикреплен к своему лечащему врачу, и, таким образом, вся информация о пациенте доступна только данному врачу. И, наоборот, каждый врач, имеющий доступ к данной системе, владеет данными только своих пациентов.

Мобильное приложение «ASpine» построено на выполнении пациентами определенных задач, которые позволяют максимально оптимизировать лечебный процесс. Это достигается посредством регулярного заполнения опросников BASDAI, BASFI, ежедневных занятий ЛФК, автоматических напоминаний о необходимости приема лекарственных препаратов и посещения лечащего врача при обострении заболевания или возникновении каких-либо нежелательных явлений (рис. 5). Пользователь может самостоятельно выбирать частоту напоминаний о той или иной задаче в календаре и получать за выполненное задание очко здоровья для большей мотивации пациентов к тому, чтобы контролировать состояние своего здоровья.

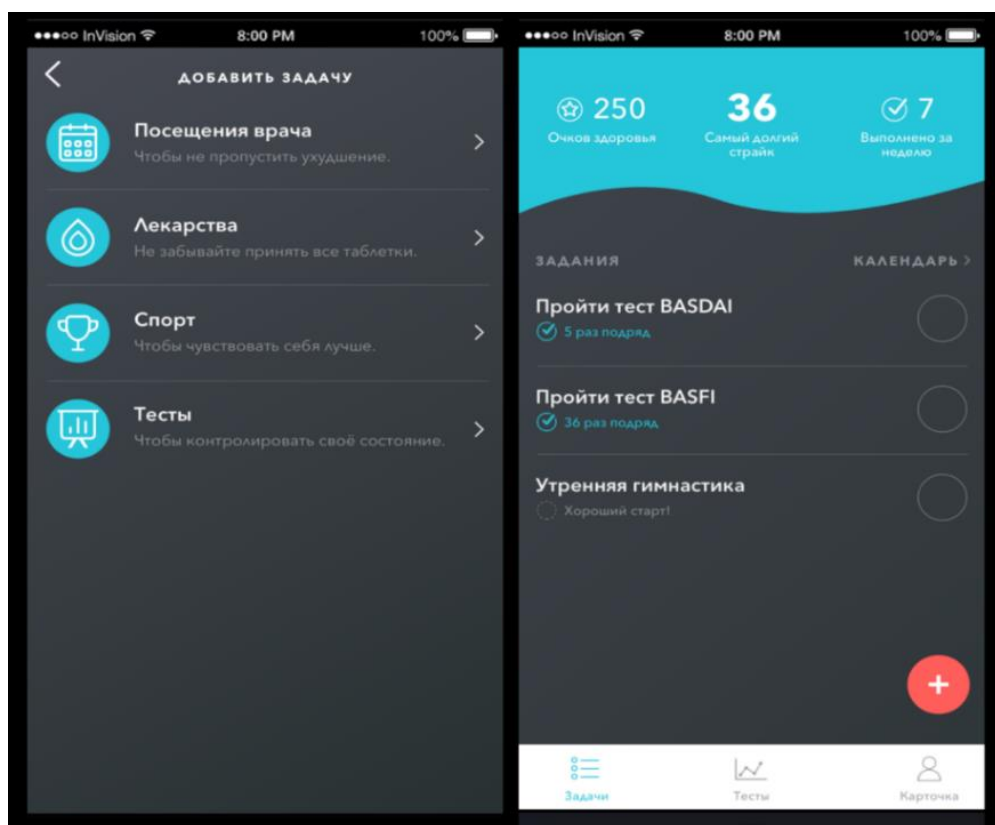


Рисунок 5 – Интерфейс экрана основных задач пациента в приложении «ASpine»

Независимо от активности заболевания, 1 раз в неделю мобильное приложение отправляет уведомление пациенту о заполнении опросников BASDAI и BASFI (рис. 6). В дальнейшем пациент имеет возможность регулировать частоту заполнения опросников самостоятельно. Однако при значении индекса $BASDAI \geq 4$ система будет оповещать пациента о том, что у него увеличилась степень активности заболевания и требуется еженедельное заполнение опросников, а также консультация лечащего врача. Одновременно приложение посылает оповещение об ухудшении состояния данного пациента в веб-систему его лечащему врачу. При нормализации значений $BASDAI (< 4)$ пользователь вновь самостоятельно регулирует частоту уведомлений. Помимо этого, пациенты могут вносить в систему данные инструментальных и лабораторных исследований и они становятся видимыми как пациенту, так и его лечащему врачу. При превышении границ нормы значениями острофазовых показателей – СОЭ, мм/ч (определяемая методом Вестергрена) и СРБ, мг/л – уведомления присылаются как пациенту, так и врачу.



Рисунок 6 – Примеры интерфейсов с отображением динамики индексов BASDAI, BASFI в приложении «ASpine»

В данном приложении пользователи могут контролировать лекарственную терапию, внося данные о дозе и частоте приема препаратов, просматривать видео с уроками ЛФК (рис. 7).

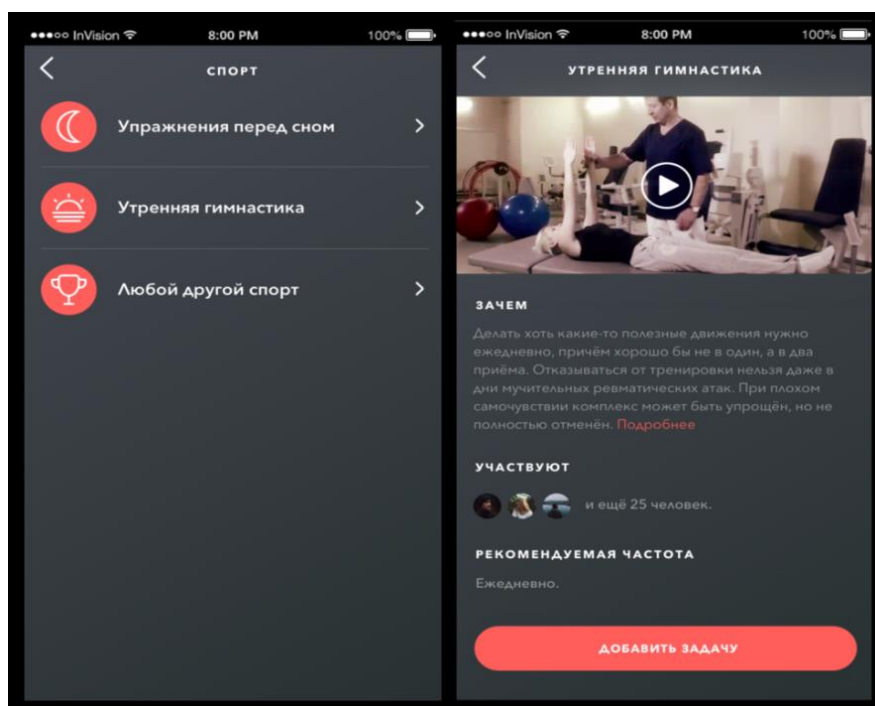


Рисунок 7 – Пример интерфейса с отображением панели задач с ЛФК в приложении «ASpine»

При возникновении у пациента обострения заболевания, появлении новых симптомов (например, впервые возникший артрит какого-либо сустава) или неблагоприятных реакций на препарат у него есть возможность сообщить об этом в приложении. Врач, который наблюдает данного пациента, получит уведомление в программе, установленной на его ПК. Далее открывается диалоговое окно, которое позволяет доктору выбрать следующие действия: пометить данное событие как прочитанное и закрыть, если оно не требует вызова пациента на очный визит к врачу, либо отправить краткий комментарий, либо вызвать пациента на очный прием (рис. 8).

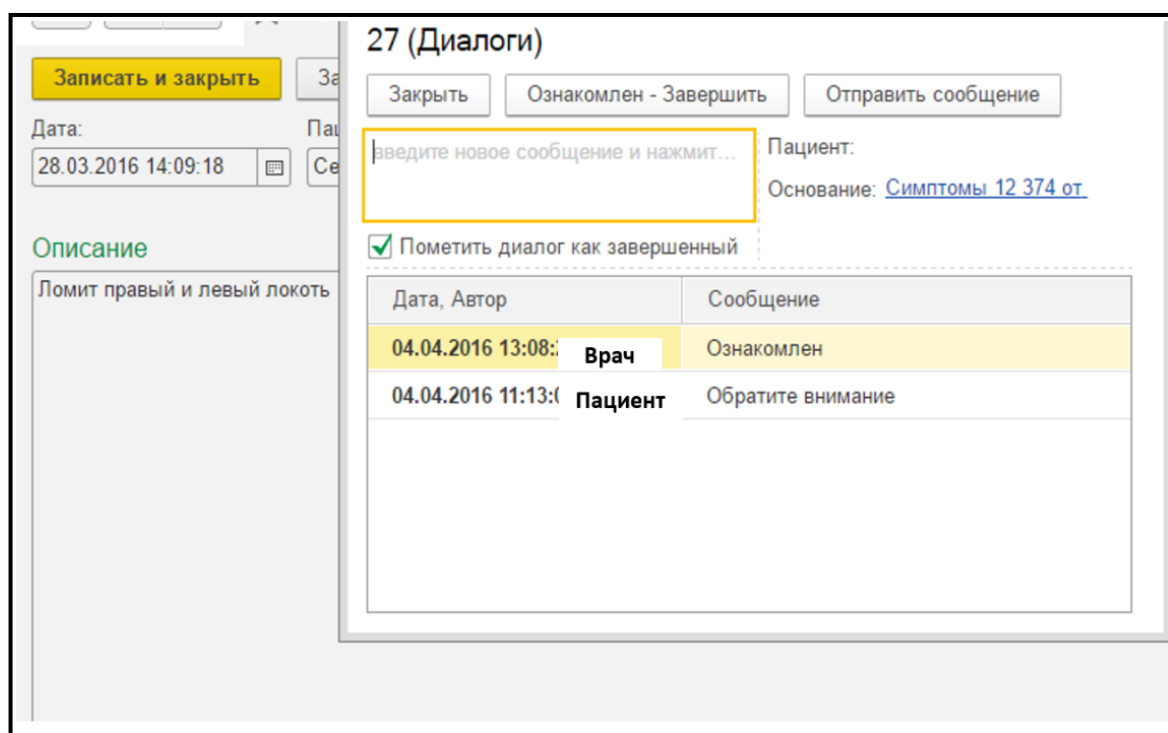


Рисунок 8 – Пример интерфейса программы на ПК врача с диалоговым окном пациента

В программе на ПК лечащего врача представлена вся текущая информация о пациентах, прикрепленных к нему. Врач имеет возможность проводить общий мониторинг пациентов, видеть динамику активности заболевания, значения острофазовых показателей воспаления и получать уведомления от больных.

Также врач имеет доступ к информации о том, какие препараты, в каких дозах и с какой частотой принимает пациент (рис. 9, 10).

Монитор: Список пациентов

Создать Отменить поиск Еще ▾

Фамилия Имя Отчество ↑	Д	СОЭ		BASDAI			
		После...	от	Ср...	Дина...	Посл...	от
-	⚠	27	12.04.16			1,4	28.04.16
-						4,7	06.10.16
-		36	29.04.16			0,9	14.06.16
-						0,4	25.12.16
-		15	20.11.16			1,5	03.01.17
-	⚠	2	23.11.16			1,4	23.11.16
-						1,7	23.08.16
-						2,5	20.10.16

Рисунок 9 – Пример интерфейса программы на ПК врача с монитором всех пациентов

(Пациент)

Главное РЛС

Фамилия Имя Отчество:

Пол: Женский ▾

Дата рождения: 22.03.1984 32 лет

Диагноз | Анамнез | Ограничения | Диалоги | Контакты

Профиль анамнеза: Основной ▾

Неделя	23.1	16.1	09.1	02.1	26.12	19.12	12.12	05.12	28.11	21.11	14.11	07.11	31.10	24.10	17.10	10.10
1.Показатели																
BASDAI	4,4		3,6	4		3,4	5,4	5,3	4,8	4,7	6,1	6,9		5,9	6,8	6,8
BASFI	3,9		2,9	3,2		4	5,1	4,7	3,6	3,7	3,8	4		4	4,8	3,8
АлАТ						7,5										
АсАТ						16,1										
Креатинин						71										
СОЭ						12										
СРБ						2,9										
Температура																
2.Средства																
Аржоксия																

Рисунок 10 – Пример интерфейса программы на ПК врача с монитором конкретного пациента

2.6. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднюю арифметическую величину и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану (Me) и минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между анализируемыми группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака; U-критерий Манна – Уитни (для независимых выборок), критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в анализируемых группах использовался критерий χ^2 – квадрат. Для обнаружения взаимосвязанных параметров определялось евклидово расстояние с помощью кластерного анализа по методу одиночной связи.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика раннего аксиального спондилоартрита

3.1.1. Исходная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Клинические особенности раннего аксСпА изучались на когорте КоРСАр, в которую включено 164 больных. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $28,1 \pm 5,8$ лет (табл. 8), а длительность заболевания – $23,6 \pm 17,3$ месяцев. У большинства больных (94%) заболевание началось с ВБС, у 3,6% – с артрита, у 1,2% – с увеита и по 0,6% – с дактилита и энтезитов пяточных областей. Имелось небольшое преобладание пациентов мужского пола, соотношение мужчин и женщин составило 1,2:1. Большинство больных имели HLA B27 – 87,1%. Наиболее часто пациенты жаловались на боль воспалительного ритма в области КПС (60,3%) и в области поясницы (59,1%), значительно реже – в шейном отделе позвоночника (18,9%). Среди причин появления ВБС, по мнению пациентов, в 8,5% случаев отмечалась перенесенная инфекция (ОРВИ, кишечная, урогенитальная), в 7,3% – травма опорно-двигательного аппарата, в 4,2% – стресс, в 1,2% – переохлаждение. В 79% случаев больные не смогли отметить какую-либо причину. Периферические артриты в виде моно- или олигоартритов в анамнезе были у четверти больных (26,2%), меньше половины (40,6%) имели воспаленные энтезисы.

Несмотря на небольшую длительность заболевания, у ряда пациентов имелись внескелетные проявления: у 11 больных (6,7%) в анамнезе имелся увеит, из них на момент осмотра обострение было диагностировано офтальмологом только у 1 (0,6%); поражение кожных покровов в виде псориаза в анамнезе отметили 4 (2,4%) пациента, в то время как на момент осмотра псориазические бляшки имели 5 (3,0%) больных аксСпА (табл. 8).

Случаи заболевания у родственников первой степени родства имелись в 11% случаев и в 4% – среди родственников второй степени родства (табл. 8).

Таблица 8 – Исходная клиническая характеристика пациентов (n = 164)

Параметр	Частоты
Мужской пол, n, %	90 (54,9%)
Средний возраст на момент включения, года, $M \pm \delta$	$28,1 \pm 5,8$
Длительность заболевания, мес., $M \pm \delta$	$23,6 \pm 17,3$
Синдром заболевания в дебюте:	
- ВБС, n, %	154 (94,0%)
- артрит, n, %	6 (3,6%)
- дактилит, n, %	1 (0,6%)
- энтезиты пяточных областей, n, %	1 (0,6%)
- увеит, n, %	2 (1,2%)
HLA B27, n, %	143 (87,1%)
Наличие ночной боли в позвоночнике, n, %	89 (54,2%)
Длительность утренней скованности в позвоночнике, мин., $Me [25\%; 75\%]$	15 [0; 40]
Боль в позвоночнике в течение дня, ЧРШ (0–10), баллы, $M \pm \delta$	$2,8 \pm 2,1$
Боль в позвоночнике в ночное время, ЧРШ (0–10), баллы, $M \pm \delta$	$2,3 \pm 2,2$
Боль в области крестца и КПС, n, %	99 (60,4%)
Боль в области поясничного отдела позвоночника, n, %	97 (59,1%)
Боль в области грудного отдела позвоночника, n, %	42 (25,6%)
Боль в области шейного отдела позвоночника, n, %	31 (18,9%)
Причины появления ВБС по мнению пациента:	
- травма опорно-двигательного аппарата, n, %	12 (7,3%)
- переохлаждение, n, %	2 (1,2%)
- стресс, n, %	7 (4,2%)
- инфекция (ОРВИ, кишечная, урогенитальная), n, %	14 (8,5%)
- без причины, n, %	129 (78,8%)
Количество пациентов с периферическим артритом в анамнезе, n, %	43 (26,2%)
Число припухших суставов (ЧПС), $Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$	0 [0; 1]
Количество пациентов с наличием болезненных энтезисов, n, %	67 (40,8%)
Счет MASES, баллы, $Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$	0 [0; 2]
Наличие увеита в анамнезе, n, %	11 (6,7%)
Наличие увеита при осмотре, n, %	1 (0,6%)
Наличие псориаза в анамнезе, n, %	4 (2,4%)
Наличие псориаза при осмотре, n, %	5 (3,0%)
Семейный анамнез АС, 1 степень родства, n, %	18 (11,0%)
Семейный анамнез АС, 2 степень родства, n, %	7 (4,2%)

Среднее значение острофазовых показателей воспаления на момент включения в исследование было относительно низким: медиана уровня СРБ – 4,8 мг/л, медиана уровня СОЭ – 10,0 мм/ч (табл. 9). Однако около половины пациентов (46,9%) имели повышенные значения СРБ (>5 мг/л). Исходно среднее значение активности аксСПА по BASDAI ($M \pm \alpha$) было низким – $3,4 \pm 1,9$, в то время как среднее значение индекса ASDAS СРБ соответствовало высокому уровню активности – $2,3 \pm 1,1$. Согласно ASDAS СРБ, около 15% больных имели очень высокую активность, 41,4% – высокую активность заболевания, 24,3% – умеренную и 24,3% исходно были в клинической и лабораторной ремиссии.

Таблица 9 – Показатели активности пациентов с ранним аксСПА (n = 164)

Показатели активности	Частоты
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]
СОЭ > 15, n, %	57 (34,7%)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [1,0; 20,0]
СРБ > 5, n, %	77 (46,9%)
BASDAI, баллы, $M \pm \alpha$	$3,4 \pm 1,9$
BASDAI > 4, n, %	57 (34,7%)
ASDAS СРБ, баллы, $M \pm \alpha$	$2,3 \pm 1,1$
ASDAS СРБ < 1,3, n, %	32 (19,5%)
ASDAS СРБ $\geq 1,3 < 2,1$, n, %	40 (24,3%)
ASDAS СРБ $\geq 2,1 \leq 3,5$, n, %	68 (41,4%)
ASDAS СРБ > 3,5, n, %	24 (14,8%)

Средние показатели функционального статуса исходно у всех пациентов были представлены в пределах нормальных значений; несколько сниженным был показатель модифицированного теста Шобера (табл. 10).

Таблица 10 – Исходная характеристика функционального статуса пациентов (n = 164)

Измерение	Данные
BASFI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,3; 2,65]
Расстояние «козелок»-стена, см, $M \pm \delta$	$11,6 \pm 1,1$
Ротация шейного отдела позвоночника вправо, град., $M \pm \delta$	$79,2 \pm 13,1$
Ротация шейного отдела позвоночника влево, град., $M \pm \delta$	$79,6 \pm 13,4$
Дыхательная экскурсия, см, $M \pm \delta$	$5,0 \pm 1,4$
Модифицированный тест Шобера, см, $M \pm \delta$	$4,1 \pm 2,2$
Боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника вправо, см, $M \pm \delta$	$18,4 \pm 5,1$
Боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника влево, см, $M \pm \delta$	$18,6 \pm 4,9$
Расстояние между лодыжками, см, $M \pm \delta$	$112,6 \pm 10,3$

По данным МРТ КПС на момент включения в исследование у 19,5% пациентов имелись признаки отека костной ткани, т.е. активного СИ, однако выраженность данных изменений согласно индексу LEEDS была низкой (табл. 11). В 1,7 раз чаще имелась жировая перестройка костной ткани – хронический СИ (33%). Комбинированные очаги воспаления (одновременно активные и хронические изменения) в КПС имелись у 34% пациентов. Патологических изменений в КПС не было у 13,5% больных. Также, несмотря на небольшую длительность болезни, у 11% больных имелся активный спондилит поясничного отдела позвоночника, у 8% – хронический спондилит и у 2% – признаки комбинированных очагов воспаления.

Таблица 11 – Изменения в аксиальном скелете по данным МРТ в момент включения в исследование (n = 164)

Параметр	Пациенты
Активный СИ по данным МРТ, n, %	32 (19,5%)
LEEDS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 3,0]
Хронический СИ по данным МРТ, n, %	54 (32,9%)
Активный и хронический СИ по данным МРТ, n, %	56 (34,1%)
Без признаков СИ по данным МРТ, n, %	22 (13,5%)
Активный спондилит по данным МРТ, n, %	18 (10,9%)
Хронический спондилит по данным МРТ, n, %	13 (7,9%)
Активный и хронический спондилит по данным МРТ, n, %	4 (2,4%)

У пациентов с длительностью заболевания до 1 года имелось больше признаков активного СИ по данным МРТ, чем у больных с продолжительностью болезни более 1 года (30% и 14,4% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 12). С другой стороны, у пациентов с продолжительностью болезни больше 1 года чаще встречались активный и хронический спондилит, в то время как их сочетание чаще встречалось у больных с меньшей длительностью аксСпА.

Таблица 12 – Изменения в аксиальном скелете по данным МРТ исходно

у пациентов с длительностью аксСпА ≤ 1 года (n = 60) и > 1 года и ≤ 5 лет (n = 104)

Параметр	Пациенты с длительностью болезни ≤ 1 года (n = 60)	Пациенты с длительностью болезни > 1 года и ≤ 5 лет (n = 104)	p
Активный СИ по данным МРТ, n, %	18 (30%)	15 (14,4%)	0,013*
Хронический СИ по данным МРТ, n, %	15 (25%)	36 (34,6%)	0,228
Активный и хронический СИ по данным МРТ, n, %	18 (30%)	38 (36,6%)	0,434

Продолжение таблицы 12

Параметр	Пациенты с длительностью болезни ≤ 1 года (n = 60)	Пациенты с длительностью болезни > 1 года и ≤ 5 лет (n = 104)	p
Без признаков СИ по данным МРТ, n, %	9 (15%)	15 (14,4%)	0,86
Активный спондилит по данным МРТ, n, %	2 (3,3%)	16 (15,3%)	0,012*
Хронический спондилит по данным МРТ, n, %	3 (5%)	10 (9,6%)	0,000*
Активный и хронический спондилит по данным МРТ n, %	3 (5%)	1 (0,9%)	0,000*
Без признаков спондилита, n, %	52 (86,7%)	77 (74,2%)	0,721

* Различия достоверны

Таким образом, пациенты с ранним аксСпА когорты КоРСАр имели средний возраст 28 лет при длительности заболевания в среднем около 2 лет. Соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым, и 87% больных являлись носителями гена HLA-B27. У большинства больных (94%) заболевание началось с ВБС, которая на момент включения в исследование в основном локализовалась в нижней части спины – в области КПС и ПОП. Среди внеаксиальных симптомов в 40% случаев имелись энтезиты и в 26% – периферические олиго- и моноартриты. внесуставные проявления в начале заболевания были нехарактерными проявлениями заболевания: увеит наблюдался у 6% больных, а псориаз – у 3%. Средние значения лабораторных показателей активности болезни и индекса BASDAI были в пределах нормальных значений. В то же время у 47% больных СРБ был > 5 мг/л, а среднее значение ASDAS СРБ соответствовало высокой активности заболевания. В связи с небольшим сроком болезни функциональный статус у пациентов с ранним аксСпА был в границах нормальных значений. На МРТ КПС чаще всего выявляли комбинированные очаги воспаления (34,1%) или только хронический СИ (32,9%), реже – активный СИ (19,5%). У пациентов с длительностью заболевания до 1 года чаще встречались признаки активного СИ по данным МРТ, чем у больных с большей продолжительностью болезни.

3.1.2. Сравнительная характеристика клинической картины раннего анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита

Из 164 пациентов, включенных в исследование, 94 (57%) соответствовали диагнозу АС, а 70 (43%) имели нр-аксСпА. Как видно из табл. 13, в которой представлена сравнительная клиническая характеристика этих двух групп, при идентичном среднем возрасте у пациентов с АС длительность заболевания была больше на полгода (26,4 мес. и 19,7 мес. соответственно, $p < 0,05$), чем у больных нр-аксСпА, и среди них преобладали лица мужского пола (64,8% и 41,4% соответственно, $p < 0,05$). Активность заболевания согласно индексу BASDAI между группами не имела различий и соответствовала низкому уровню (3,3 и 3,4, соответственно, $p > 0,05$), в то время как значение ASDAS СРБ у пациентов с АС и нр-аксСпА было высоким (2,3 и 2,2 соответственно, $p > 0,05$). Острофазовые показатели воспаления – СРБ и СОЭ между группами достоверно не отличались, однако у пациентов с АС данные показатели были несколько выше (5,8 и 2,9; 12,0 и 8,0 соответственно, $p > 0,05$). Интересно, что показатель, отражающий функциональную недостаточность, хоть и не достоверно, но немного был выше в группе нр-аксСпА (1,1 и 1,3 соответственно, $p > 0,05$). По наличию внеаксиальных проявлений, таких как периферические артриты и энтезиты (счет MASES), исследуемые группы не различались. Структурных изменений в позвоночнике, таких как синдесмофиты, в группе нр-аксСпА зарегистрировано не было.

Таблица 13 – Исходная сравнительная клиническая характеристика пациентов с АС и нр-аксСпА (n = 164)

Клинические параметры	АС, n = 94 (57,3%)	Нр-аксСпА, n = 70 (42,7%)	p
Возраст, лет, M±σ	28,1 ± 5,4	28,2 ± 6,1	0,942
Длительность болезни, мес., M±σ	26,4 ± 17,5	19,7 ± 16,2	0,015*

Продолжение таблицы 13

Клинические параметры	АС, n = 94 (57,3%)	Нр-аксСПА, n = 70 (42,7%)	p
Мужской пол, n, %	61 (64,8%)	29 (41,4%)	0,002*
HLA B27, n, %	85 (90,4%)	59 (84,2%)	0,251
BASDAI, баллы, M±α	3,3 ± 1,9	3,4 ± 1,9	0,837
ASDAS СРБ, баллы, M±α	2,3 ± 1,1	2,2 ± 1,1	0,386
СРБ, мг/л, Me, [25-й; 75-й пер- центили]	5,8 [1,1; 23,3]	2,9 [0,8; 10,6]	0,054
СОЭ, мм/ч, Me, [25-й; 75-й пер- центили]	12,0 [5,0; 24,0]	8,0 [4,0; 24,0]	0,291
BASFI, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентили]	1,1 [0,3; 2,7]	1,3 [0,4; 2,7]	0,537
Количество пациентов с пери- ферическим артритом, n, %	23 (24,4%)	20 (28,5%)	0,562
MASES, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0 [0, 2]	1 [0, 2]	0,752
Синдесмофиты в ПОП, n, %	5 (5,3%)	0	0,000*

* Различия достоверны

По результатам МРТ КПС частота активного СИ у пациентов с АС и нр-аксСПА была практически равной (19,1% и 21,4% соответственно, $p > 0,05$) (рис. 11). Следует отметить, что пациентов с хроническим СИ в группе нр-аксСПА было несколько больше, чем среди больных АС, хотя различие не достигало границы достоверности (28,9% и 37,2% соответственно, $p > 0,05$). В то же время выявлено достоверное преобладание комбинированных очагов воспаления в группе пациентов с АС (42,5% и 22,8% соответственно, $p < 0,05$). Больных без патологических изменений в КПС было больше в группе нр-аксСПА (9,5% и 18,6% соответственно, $p < 0,05$). Всего активных очагов воспаления (с или без хронических) значительно чаще выявлялось у пациентов с АС, чем с нр-аксСПА (61,6% и 44,2% соответственно, $p < 0,05$).

Выраженность активного СИ согласно счету LEEDS была выше у пациентов с АС, чем с нр-аксСПА (1,0 [0; ,4] и 0 [0; 2,0] соответственно, $p < 0,05$).

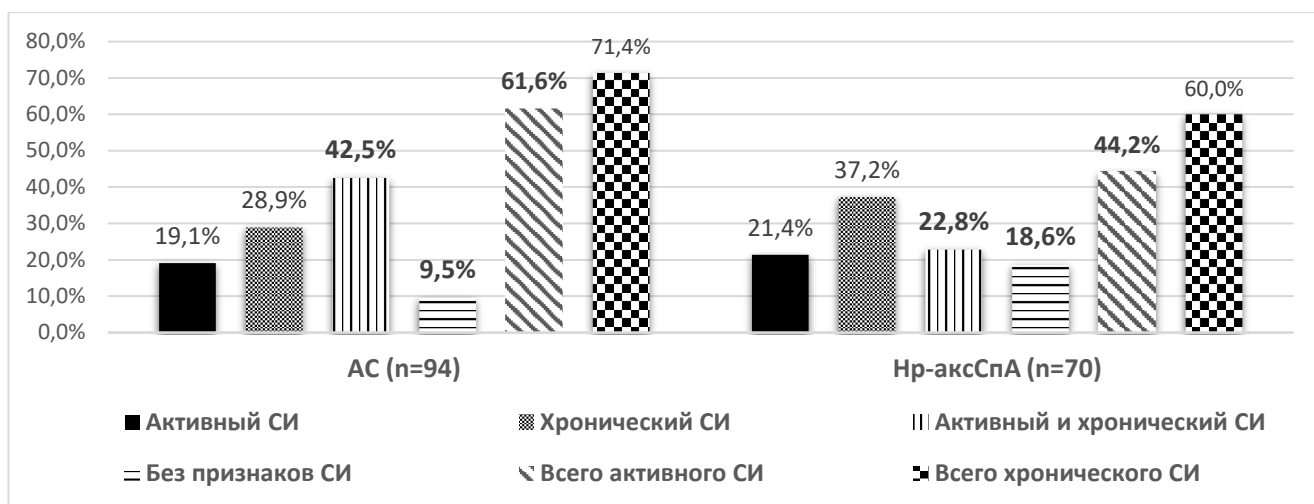


Рисунок 11 – Изменения в КПС по данным МРТ у пациентов с АС и нр-аксСпА

При сравнении МРТ ПОП в группе нр-аксСпА выявлено достоверно больше больных с признаками активного спондилита (14,2% и 9,5% соответственно, $p < 0,05$) (рис. 12) и с комбинированными очагами воспаления, чем в группе АС (2,9% и 1,1% соответственно, $p < 0,05$) и, наоборот, у пациентов с АС чаще выявлялись признаки хронического спондилита (12,8% и 2,9% соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что большинство больных в обеих группах МРТ изменений в позвоночнике не имели. Всего признаков хронического (с или без активного) спондилита чаще выявлялось у пациентов с АС (13,9% и 5,8% соответственно, $p < 0,05$).

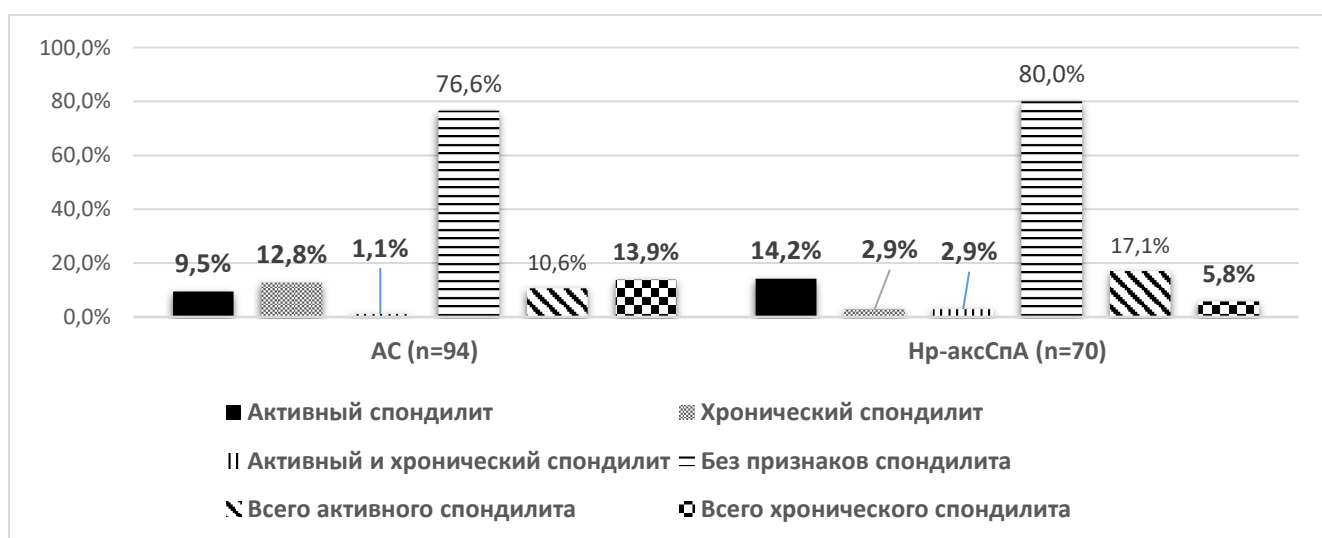


Рисунок 12 – Воспалительные изменения в ПОП по данным МРТ у пациентов с АС и нр-аксСпА

Таким образом, пациенты с ранним АС и нр-аксСпА были сопоставимы между собой по клинической картине, за исключением превалирования числа мужчин, большей длительности болезни и наличия синдесмофитов у больных с АС. Среди пациентов с АС чаще выявляли при МРТ КПС активный СИ и комбинированные очаги воспаления, а при нр-аксСпА значительно чаще встречались больные без воспалительных изменений. По данным МРТ ПОП большинство больных в обеих группах воспалительных изменений в позвоночнике не имели. У пациентов с АС чаще выявлялись очаги хронического спондилита.

3.2. Эволюция раннего аксиального спондилоартрита: результаты двухгодичного наблюдения

3.2.1. Клиническая характеристика раннего аксиального спондилоартрита при включении больных в исследование и через 2 года наблюдения

Для изучения эволюции раннего аксСпА проводилось динамическое наблюдение за пациентами, включенными в когорту КоРСАр. В дальнейший анализ динамики клинической картины раннего аксСпА включили пациентов, которые наблюдались не менее 2 лет ($n=68$). Средний возраст пациентов исходно был $28,5 \pm 5,8$ лет, длительность болезни – $24,1 \pm 15,4$ мес., мужчин было 33 (48,5%), женщин – 35 (51,5%), носителей HLA B27 – 63 (92,6%).

Клиническая характеристика 68 больных, которые наблюдались 2 и более года, представлена в табл. 14. Медианы значений лабораторных показателей воспаления СОЭ и СРБ исходно хотя и не были высокими (10,0 мм/ч и 5,1 мг/л соответственно), однако спустя 2 года еще больше снизились, в том числе СОЭ до 6,0 мм/ч, а СРБ до 2,07 мг/л ($p < 0,05$). Медиана значений индекса BASDAI также снизилась за 2 года активного наблюдения с 3,5 до 2,1 ($p < 0,05$). При этом необходимо отметить, что при включении в исследование 44% больных имели высокую активность по этому показателю, то через 2 года динамического наблюдения их число уменьшилось более чем в 2 раза, и только у 17,6% констатировалась высо-

кая активность, т.е. более 80% имели низкую активность болезни. При начальных нормальных значениях вышеописанных показателей обращало на себя внимание высокое среднее значение индекса ASDAS СРБ $2,4 \pm 1,1$, которое через 2 года тоже снизилось до $1,7 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Количество пациентов с высокой активностью заболевания согласно BASDAI (> 4) и ASDAS СРБ ($\geq 2,1$) за исследуемый период снизилось с 44,1% до 16,1% ($p < 0,05$) и с 60,2% до 33,8% ($p < 0,05$) соответственно.

Исходно у 11 (16,1%) пациентов была минимальная активность согласно ASDAS (ASDAS СРБ $< 1,3$), через 1 год удалось достичь ремиссии 27 (39,1%) пациентам, среди которых – 1 (3,7%) больному был назначен ГИБП (табл. 16). Через два года минимальной активности по ASDAS достигли 28 (41,1%) пациентов, среди которых 3 (10,7%) больных получали ГИБП. Исходно в частичной ремиссии по критерию ASAS находились 18 (26,4%) пациентов, через 1 год данный показатель был достигнут у 33 (48,5%), среди которых 4 больных получали ГИБП, спустя 2 года частичной ремиссии по ASAS достигли 30 (44,1%), среди которых 3 больных были на ГИБП.

Что касается других клинических проявлений заболевания, из табл. 14 видно, что в момент включения в исследование среди 68 больных практически четверть имели периферические артриты (27,9%), а через 2 года – только около 6% ($p < 0,05$). В динамике количество пациентов с энтезитами также уменьшилось: медиана количества воспаленных энтезисов (MASES) снизилась за период наблюдения с 1,0 до 0,0 ($p < 0,05$). Функциональный индекс больных (BASFI) исходно равнялся 1,0, а спустя 2 года снизился до 0,35 ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Динамика основных клинических показателей раннего аксСПА за 2 года наблюдения (n = 68)

Клинические параметры	Исходно (n = 68)	Через 1 год наблюдения (n = 68)	Через 2 года наблюдения (n = 68)	P между исходным визитом и через 2 года наблюдения
СОЭ, мм/ч, Me, [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]	6,5 [4,0; 15,5]	6,0 [4,0; 15,0]	0,036*
СРБ, мг/л, Me, [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,2; 21,3]	2,25 [0,8; 8,7]	2,07 [0,75; 8,3]	0,000*
ASDAS СРБ, баллы, M ± σ	2,4 ± 1,1 [0,5; 5,2]	1,6 ± 0,8 [0; 4,5]	1,7 ± 1,0 [0,4; 5,8]	0,000*
BASDAI, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,75; 5,05]	1,9 [0,6; 3,4]	2,1 [1,05; 3,1]	0,000*
BASDAI > 4, n, %	30 (44,1%)	9 (13,2%)	12 (17,6%)	0,000*
ASDAS СРБ ≥ 2,1, n, %	41 (60,2%)	20 (29,4%)	23 (33,8%)	0,001*
ASDAS СРБ < 1,3, n (%)	11 (16,1%)	27 (39,7%)	28 (41,1%)	0,001*
Частичная ремиссия ASAS n (%)	18 (26,4%)	33 (48,5%)	30 (44,1%)	0,027*
Количество пациентов с периферическим артритом, n, %	19 (27,9%)	8 (11,7%)	4 (5,8%)	0,000*
ЧПС, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0,002*
MASES, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0 [0;0]	0,025*
BASFI, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,3; 2,5]	0,35 [0; 1,2]	0,35 [0; 1,2]	0,000*

* Различия достоверны

При анализе пациентов с высокой активностью заболевания согласно индексу BASDAI (> 4) (рис. 13) выявлено, что через 1 год наблюдения улучшения ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50 на фоне постоянного мониторинга достигнуто у более половины больных и спустя 2 года они смогли сохранить данные значения.

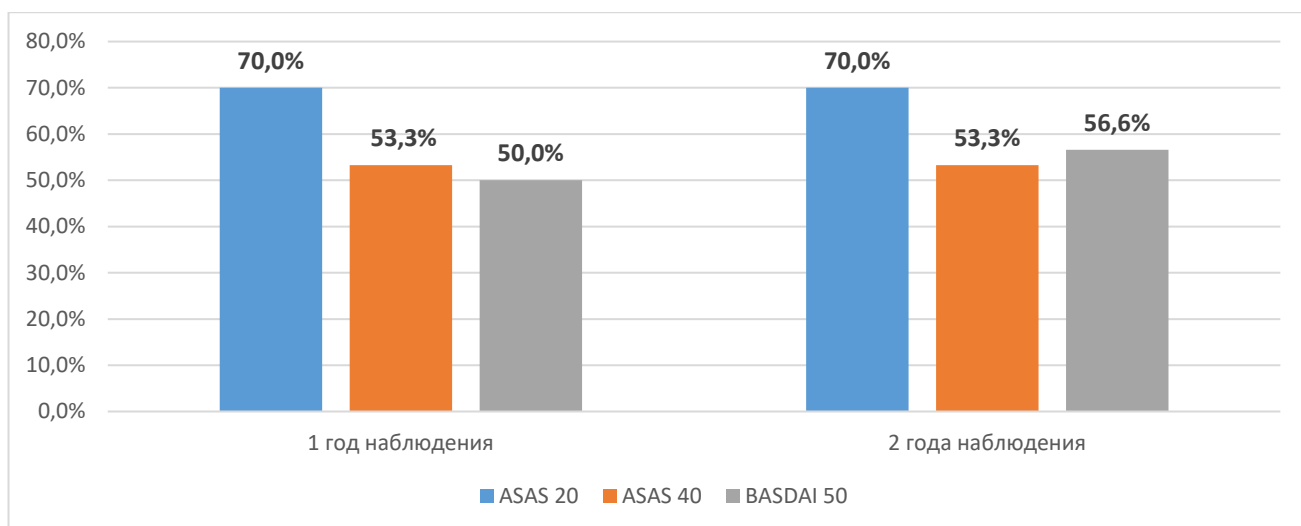


Рисунок 13 – Критерии улучшения пациентов с исходным BASDAI > 4 (n = 30)

Согласно дизайну исследования, описанному в гл. 2, все пациенты получали НПВП либо регулярно под контролем ревматолога, либо в режиме «по требованию» в зависимости от наличия болей в позвоночнике. При анализе сопутствующей лекарственной терапии, которую больные получали в течение 2 лет – на момент включения в исследование 3 (4,4%) больных уже находились на ГИБП из группы иФНОα, спустя наблюдаемый период их количество увеличилось до 14 (20,5%) человек ($p < 0,05$).

Для выявления причин назначения ГИБП был проведен сравнительный анализ показателей активности болезни пациентов на момент включения в исследование. Больные были поделены на 2 подгруппы: пациенты, переведенные на лечение ГИБП ко второму году наблюдения, не учитывая 3 человек, изначально получавших данную терапию (n = 11); и пациенты без ГИБП на протяжении 2 лет (n = 54) (табл. 15). В первой подгруппе 8 (73%) пациентов были с диагнозом АС, во второй – 31 (57,4%) ($p > 0,05$). При сравнении частоты острых воспалительных очагов в аксиальном скелете в начале исследования, выявленных с помощью МРТ КПС и ПОП, достоверной разницы между изучаемыми группами не было. Лабораторные показатели воспаления – СОЭ и СРБ, индексы ASDAS СРБ, BASDAI исходно были достоверно выше в подгруппе больных, которым в дальнейшем были назначены ГИБП.

Таблица 15 – Исходная сравнительная характеристика пациентов, переведенных на терапию ГИБП за 2 года, и пациентов без терапии ГИБП

Клинические параметры	Пациенты, переведенные на терапию ГИБП (n = 11)	Пациенты без терапии ГИБП (n = 54)	p
СОЭ, мм/ч, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	24,0 [10,0; 30,0]	7,5 [5,0; 15,0]	0,009*
СРБ, мг/л, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	26,9 [5,3; 77,9]	4,3 [1,0; 13,1]	0,002*
ASDAS СРБ, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	3,5 [2,6; 1,4]	2,1 [1,4; 2,7]	0,001*
BASDAI, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	5,2 [4,3; 6,6]	3,1 [1,6; 4,5]	0,004*
Активный СИ по данным МРТ, n, %	4 (36,3%)	11 (20,3%)	0,248
LEEDS, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	2,0 [0; 5,0]	1,2 [0; 2,0]	0,161
Активный спондилит по данным МРТ, n, %	2 (18,1%)	7 (12,9%)	0,589

* Различия достоверны

Анализ сопутствующей терапии пациентов, наблюдавшихся в течение двух лет, показал, что количество принимавших сульфасалазин за этот период практически не изменилось (17,6% и 13,2% соответственно, $p > 0,05$) (табл. 16). Метотрексат исходно никто из больных не принимал, а в период динамического наблюдения его назначили трем (4,4%) больным. Только 1 (1,4%) пациент на исходном этапе получал глюкокортикоидную терапию per os и 14,7% в виде локальных инъекций, а к концу 2 года наблюдения никто из больных не получал их в любом виде. Все пациенты, согласно дизайну исследования, принимали НПВП: на 1-м году наблюдения Me индекса НПВП составляла 100 и спустя 2 года оставалась выше 50 (100 и 64,2 соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 16 – Лечение, которое получали пациенты с ранним аксСпА за 2 года наблюдения (n = 68)

Лекарственная терапия	Исходно (n = 68)	Через 1 год наблюдения (n = 68)	Через 2 года наблюдения (n = 68)	P между исходным и конечным
иФНО-α, n (%)	3 (4,4%)	9 (13,2%)	14 (20,5%)	0,01*
Сульфасалазин, n (%)	12 (17,6%)	7 (10,2%)	9 (13,2%)	0,513
Метотрексат, n (%)	0	3 (4,4%)	3 (4,4%)	0,000*
ГК per os, n (%)	1 (1,4%)	0	0	0,007*
ГК локально, n (%)	10 (14,7%)	2 (2,9%)	0	0,001*
Индекс НПВП, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентили]		100 [50,0; 100,0]	64,2 [28,5; 100,0]	0,074

* Различия достоверны

Таким образом, за 2 года наблюдения у пациентов с ранним аксСпА снизились показатели активности заболевания. Так, спустя 2 года минимальную активность болезни по ASDAS удалось достичь у 41% пациентов, а частичную ремиссию ASAS – у 44% больных. Более половины больных с исходной высокой активностью достигли и сохранили улучшения ASAS20, ASAS40, BASDAI50 ко второму году наблюдения. Пациенты, которым в период наблюдения назначили ГИБП, исходно имели более высокие показатели воспалительной активности (СРБ, СОЭ, индексы ASDAS СРБ, BASDAI), чем пациенты, которым не потребовался данный вид лечения.

3.2.2. Оценка рентгенологического прогрессирования крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Как было указано в гл. 2, нами была разработана методика определения прогрессирования раннего аксСпА на основании анализа обзорного снимка таза – суммарная стадия рСИ (срСИ). Среднее значение срСИ исходно равнялось $3,5 \pm 1,6$,

а спустя 2 года увеличилось до $4,3 \pm 1,5$ ($p = 0,006$) (рис. 14), т.е. в среднем за этот период увеличение составило 0,8.

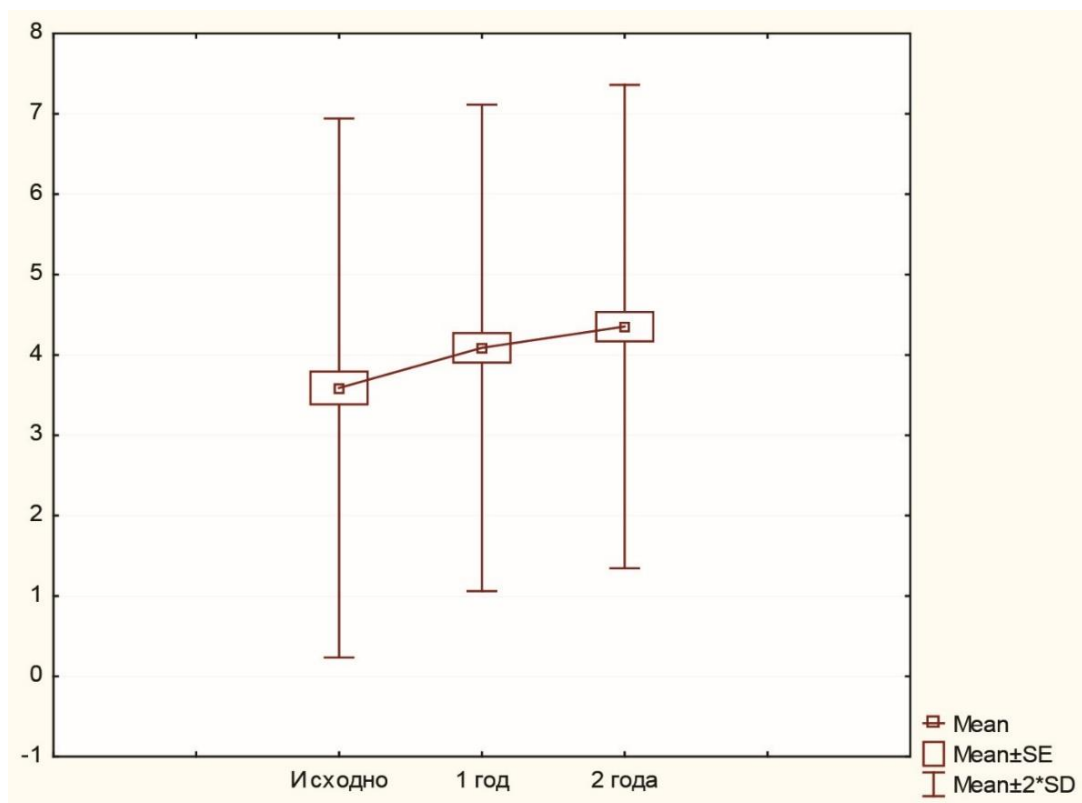


Рисунок 14 – Динамика оценки срСИ за 2 года наблюдения

Формула скорости рентгенологического прогрессирования в КПС приведена в гл. 2. После расчета данного показателя для 68 пациентов в момент включения в исследование оказалось, что их средняя скорость прогрессирования составила 1,75 балла/год. В то же время за двухлетний период наблюдения этот показатель значительно снизился и составил 0,4 балла/год.

Был проведен сравнительный анализ пациентов с более низкой скоростью прогрессирования рСИ (скорость прогрессирования рСИ $\leq 1,75$) и более высокой (скорость прогрессирования рСИ $> 1,75$) (табл. 17). У больных с высокой скоростью прогрессирования рСИ была меньше длительность заболевания, больше признаков активного СИ и выше его выраженность (счет LEEDS) по данным МРТ.

Таблица 17 – Сравнительный анализ пациентов со скоростью прогрессирования рСИ в год $\leq 1,75$ и скоростью прогрессирования рСИ в год $> 1,75$

Параметры	Ме скорости прогрессирования рСИ $\leq 1,75$, (n =90)	Ме скорости прогрессирования рСИ $> 1,75$, (n = 74)	p
Длительность болезни, мес., $M \pm \sigma$	35,0 \pm 15,3	10,4 \pm 7,0	0,000*
HLA B27, n, %	77 (85,5%)	67 (90,5%)	0,339
Мужчины, n, %	45 (50%)	45 (60,8%)	0,2
СРБ, мг/л, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,5 [0,9; 16,7]	4,8 [1,0; 23,7]	0,301
BASDAI, баллы, $M \pm \sigma$	3,3 \pm 1,9	3,4 \pm 1,9	0,797
ASDAS СРБ, баллы, $M \pm \sigma$	2,2 \pm 1,0	2,3 \pm 1,2	0,689
Всего активного СИ, n, %	42 (46,6%)	46 (62,1%)	0,041*
Всего хронического СИ, n, %	66 (73,3%)	44 (59,4%)	0,058
LEEDS, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0 [0; 3,0]	1,0 [0; 4,0]	0,023*

* Различия достоверны

При анализе корреляционной зависимости скорости прогрессирования рСИ от основных клинических и лабораторных показателей аксСпА выявлена сильная обратная связь с длительностью ВБС (табл. 18), в то время как активность болезни практически не влияла на этот показатель.

Таблица 18 – Связь скорости прогрессирования рСИ с основными признаками аксСпА (коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$)

Параметры аксСпА	Скорость прогрессирования рСИ (p)
Длительность болезни	-0,86
Счет Leeds	0,19
СОЭ	-0,01

Продолжение таблицы 18

Параметры аксСпА	Скорость прогрессирования рСИ (р)
СРБ	0,04
BASDAI	0,05
ASDAS срб	-0,02
ФН BASFI	0,06

В дальнейшем был составлен график распределения скорости прогрессирования рСИ в зависимости от длительности болезни (рис. 15), который показал, что с увеличением длительности болезни скорость прогрессирования рСИ замедляется.

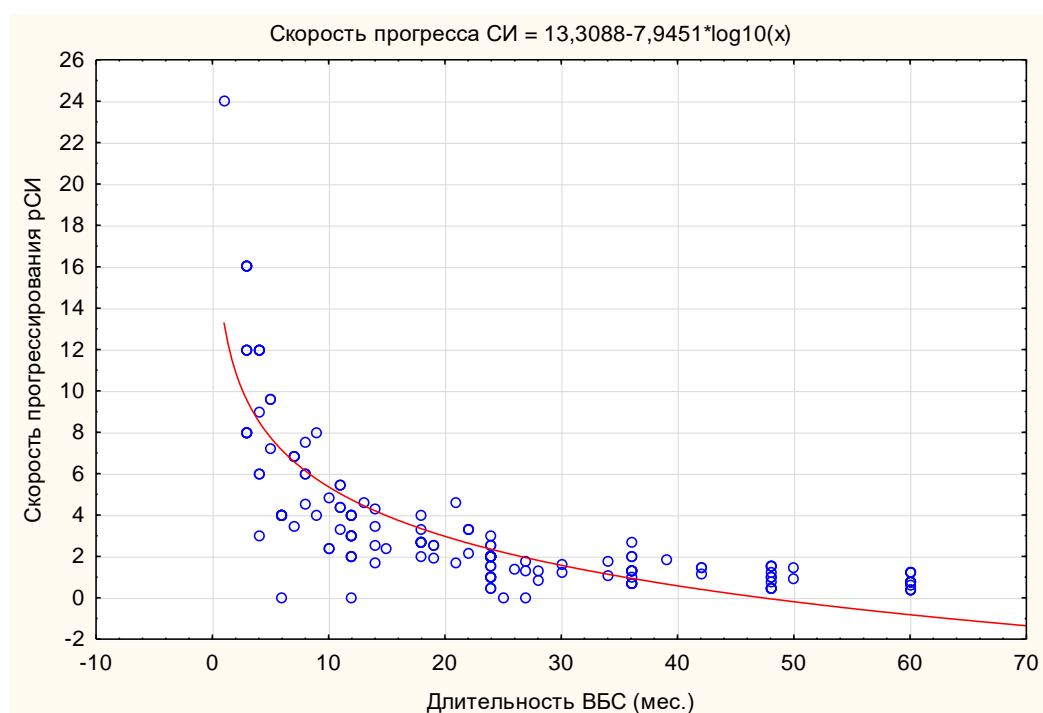


Рисунок 15– Распределение скорости прогрессирования рСИ с длительностью болезни

Анализ скорости прогрессирования рСИ от длительности заболевания показывает снижение этого показателя с 1,75 к моменту включения до 0,4 через 2 года наблюдения.

Таким образом, с помощью определения ссрСИ показано прогрессирование поражения КПС у пациентов с ранним аксСпА. Выявлено, что у больных с активным СИ по данным МРТ выше скорость прогрессирования рСИ. Также выявлена связь скорости прогрессирования рСИ и длительности заболевания – с течением времени рСИ прогрессирует медленнее, чем в первый год заболевания.

3.2.3. Взаимосвязь клинических проявлений раннего аксиального спондилоартрита

Для обнаружения взаимосвязи проявлений раннего аксСпА был проведен кластерный анализ основных параметров, отражающих клиническую картину данного заболевания (рис. 6). Наиболее тесно связанной группой проявлений болезни на ранней стадии были клинические параметры, отражающие клиническую активность заболевания – ЧПС, MASES, индексы ASDAS СРБ, BASDAI, а также наличие HLA B27 (евклидово расстояние < 20). Ко второй группе связанных показателей можно отнести структурные изменения, т.е. ссрСИ, выраженность активного СИ по данным МРТ (счет LEEDS), скорость прогрессирования рСИ, а также связанная с ними функциональная недостаточность (BASFI) (евклидово расстояние < 30). Данные две группы также связаны между собой – евклидово расстояние < 30 .

Следует отметить, что острофазовые показатели воспаления (СОЭ и СРБ) и возраст исследуемых и длительность заболевания между собой слабо связаны (евклидово расстояние > 80). Интересно отметить, что связь острофазовых лабораторных показателей с индексами активности болезни выражена относительно слабо, как и со структурными повреждениями.

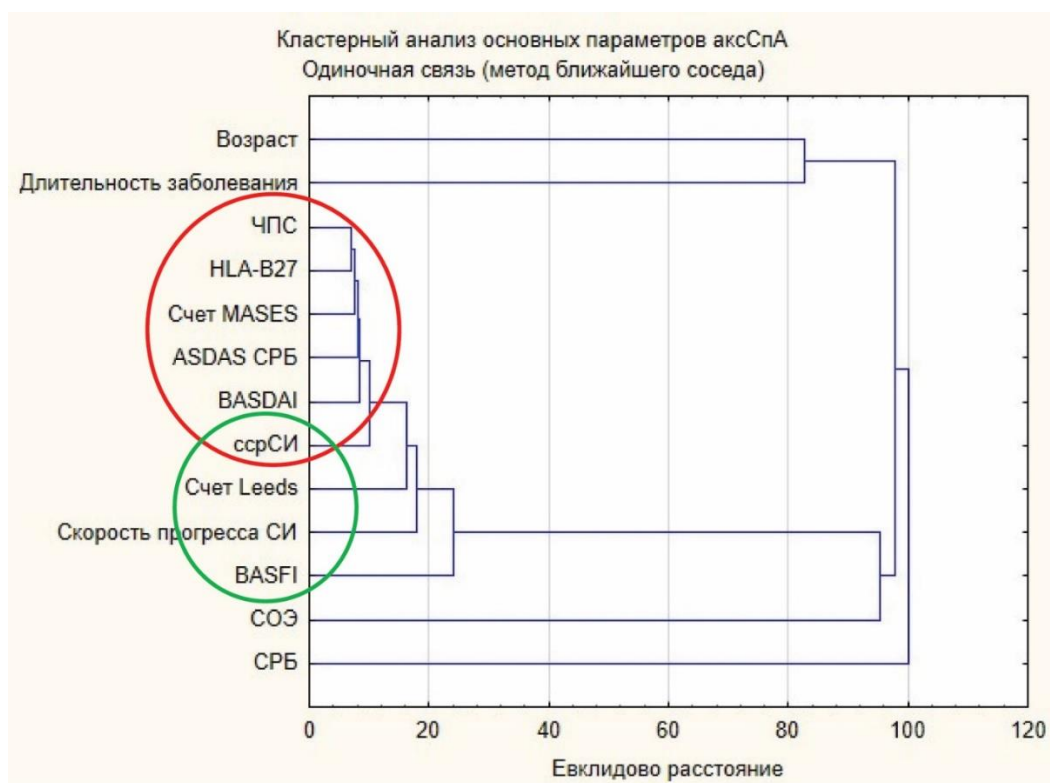


Рисунок 16 – Евклидово расстояние между основными клиническими проявлениями раннего аксСпА

Наиболее тесно связанными группами симптомов раннего аксСпА являются параметры клинической активности болезни, HLA B27 и данные структурных изменений в КПС.

3.2.4. Сравнительный анализ нерентгенологического аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита в динамике

Из 68 пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, на момент включения в исследование 28 (41,2%) пациентов соответствовали диагнозу нр-аксСпА, а через 2 года их стало 17 (25,0%) ($p = 0,047$), т.е. у 11 (39%) больных с нр-аксСпА развился АС (рис. 17).

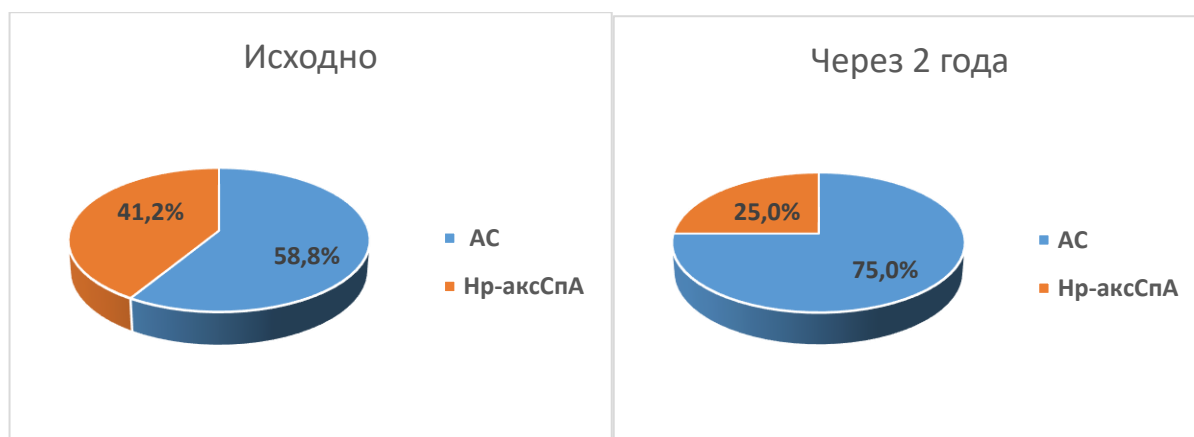


Рисунок 17 – Динамика количества пациентов с АС за 2 года из 68 пациентов

Сравнительный анализ клинических особенностей 68 пациентов с АС и нр-аксСпА при включении в исследование показывает табл. 19. Исходно больные с нр-аксСпА ($n = 28$) и АС ($n = 40$) не отличались по возрасту и длительности болезни. Всем пациентам на момент включения в исследование в среднем было 28–29 лет, а продолжительность заболевания составила около 2 лет. HLA B27 был выявлен в большинстве случаев как у больных с нр-аксСпА (89,2%), так и АС (95,0%), ($p > 0,05$). В то же время имелось явное преобладание мужчин в группе АС (62,5%) по сравнению с нр-аксСпА (28,5%). Лабораторные показатели воспаления – СОЭ и СРБ были несколько выше среди пациентов с АС, однако не достигали порога достоверности. По индексам активности заболевания (BASDAI и ASDAS СРБ) группы также не отличались. Стоит отметить, что средний ASDAS СРБ в обеих группах соответствовал высокому уровню активности (2,2 при нр-аксСпА и 2,5 при АС, $p > 0,05$). Функциональная недостаточность (BASFI) в обеих группах соответствовала низкому уровню и достоверно не различалась. По таким клиническим проявлениям аксСпА, как наличие периферических артритов и энтезитов (счет MASES), пациенты с нр-акСпА и АС между собой также не различались.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика некоторых клинических проявлений нр-аксСПА и АС на исходном визите

Клинические параметры	Исходно (n = 68)		
	Нр-аксСПА (n = 28)	АС (n = 40)	p
Возраст, года, М ± σ	29,2 ± 5,5 [18,0; 44,0]	28,0±5,5 [19,0; 45,0]	0,436
Длительность болезни, М, мес., М ± σ	22,7 ± 14,4 [3,0; 60,0]	25,2 ± 16,9 [4,0; 60,0]	0,517
HLA В27, n, %	25 (89,2%)	38 (95,0%)	0,354
Мужской пол, n, %	8 (28,5%)	25 (62,5%)	0,005*
СРБ, мг/л, Ме, [25-й; 75-й пер- центиль]	4,5 [0,8; 10,2]	7,2 [1,7; 23,1]	0,113
СОЭ, мм/ч, Ме, [25-й; 75-й пер- центиль]	6,5 [4,5; 19,0]	12,0 [6,0; 24,0]	0,119
BASDAI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	3,7 [2,3; 4,9]	3,4 [1,6; 5,1]	0,618
ASDAS СРБ, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,2 [1,3; 3,3]	2,5 [1,5; 3,2]	0,537
BASFI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,3 [0,5; 2,9]	0,9 [0,2; 2,0]	0,417
Количество пациентов с пери- ферическим артритом, n, %	10 (17,8%)	9 (22,5%)	0,236
MASES, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,0 [0; 0,2]	0,5 [0; 0,2]	0,930

* Различия достоверны

Исходно при сравнении изменений в КПС (рис. 18), выявленных с помощью МРТ, обнаружено достоверное превалирование комбинированных очагов воспаления у пациентов с АС (45,0%) по сравнению с нр-аксСПА (17,8%). Частота только активного СИ, только хронического СИ или отсутствие признаков воспаления в КПС по данным МРТ между группами не различалась, хотя в группе нр-аксСПА в 2 раза было больше пациентов без МРТ изменений, чем в группе АС ($p > 0,05$). Всего активный СИ (с или без хронического) среди больных нр-аксСПА был выявлен в 46,3% случаев, у АС – в 62,5% ($p > 0,05$). Всего хронический СИ (с или без сочетания с острым) у пациентов с нр-аксСПА имелся у 49,9%, а с АС – у 72,5% ($p > 0,05$).

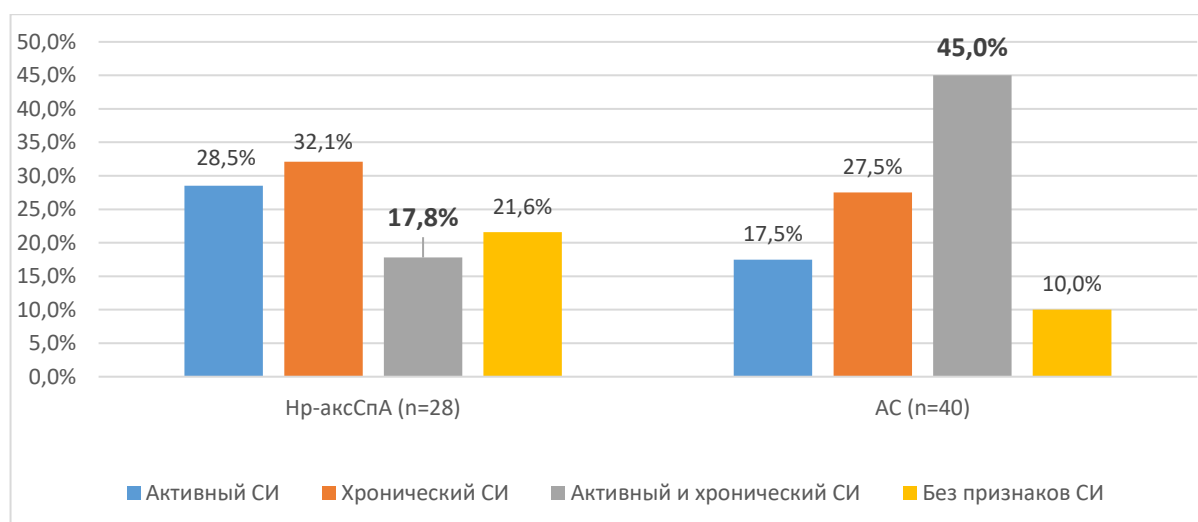


Рисунок 18 – Изменения в КПС, выявленные при помощи МРТ на исходном визите у пациентов с nr-аксСпА и с АС

Другая картина обнаружена при исходном анализе МРТ ПОП. Большая часть больных в обеих группах признаков как острого, так и хронического воспаления в позвонках не имели. Практически с одинаковой частотой были выявлены активные очаги спондилита у пациентов с АС и с nr-аксСпА (21,4% и 12,5% соответственно, $p > 0,05$) (рис. 19). Несмотря на небольшую длительность заболевания, у нескольких больных также имелись признаки хронического спондилита: у пациентов с АС в 5,0% случаев и с nr-аксСпА в 3,5%. В то же время признаков комбинированных очагов воспаления не было ни в одном случае.

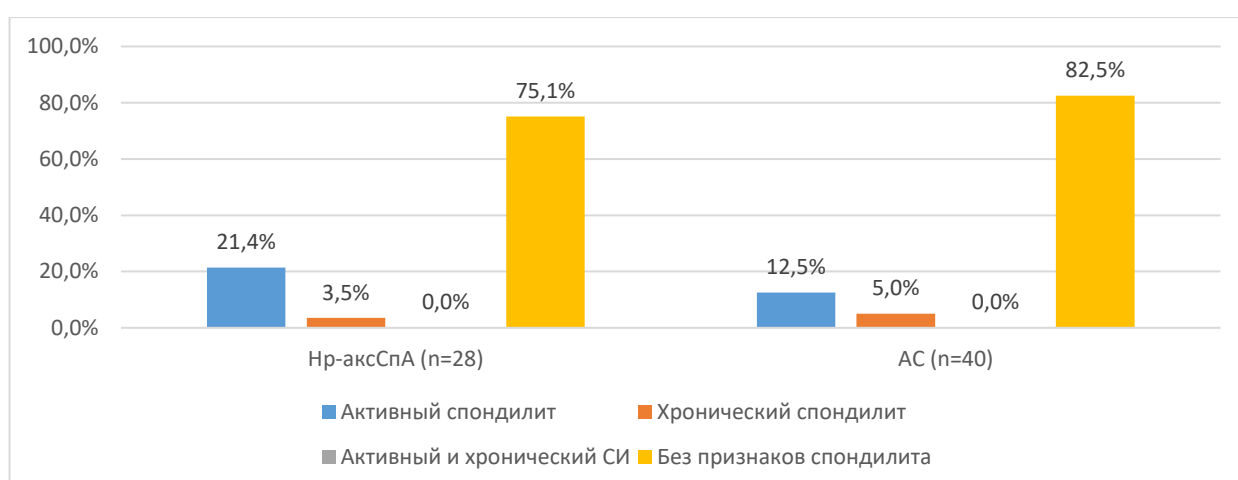


Рисунок 19 – Изменения в ПОП, выявленные при помощи МРТ на исходном визите у пациентов с nr-аксСпА и с АС

Спустя два года наблюдения, как уже описывалось ранее, у 11 (16,1%) пациентов с нр-аксСпА развился определенный рСИ, соответственно пациентов с АС стало 51, а с нр-аксСпА – 17. При сравнении данных пациентов установлено, что в группе АС по-прежнему наблюдалось преобладание мужчин по сравнению с нр-аксСпА (58,8% и 17,6% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 20). Спустя 2 года группы по уровню СРБ между собой не различались, однако СОЭ у пациентов с нр-аксСпА стал выше, чем у больных с АС (6,0 и 2,0 соответственно, $p < 0,05$). По индексам активности BASDAI и ASDAS СРБ в динамике больные как с нр-аксСпА, так и с АС не отличались, однако ASDAS СРБ по сравнению с исходными данными снизился в обеих группах. BASFI также остался низким и не различался между группами. В динамике количество пациентов с периферическим артритом уменьшилось в группе АС до 3,9%, а у нр-аксСпА также снизилось, но осталось на уровне 11,7%, $p < 0,05$.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика некоторых клинических проявлений нр-аксСпА и АС через 2 года наблюдения

Клинические параметры	Через 2 года (n = 68)		
	Нр-аксСпА (n = 17)	АС (n = 51)	p
Мужской пол, n, %	3 (17,6%)	30 (58,8%)	0,003*
СРБ, мг/л, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,6 [0,3; 6,2]	2,2 [0,8; 11,3]	0,724
СОЭ, мм/ч, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	6,0 [3,0; 10,0]	2,0 [0,8; 11,3]	0,037*
BASDAI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,0 [0,6; 3,0]	2,2 [1,2; 2,8]	0,857
ASDAS СРБ, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,3 [0,9; 2,1]	1,6 [0,9; 2,2]	0,615
BASFI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0,2 [0; 1,1]	0,4 [0,1; 1,2]	0,215
Количество пациентов с периферическим артритом, n, %	2 (11,7%)	2 (3,9%)	0,027*
MASES, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0 [0;0]	0 [0;0]	0,512

* Различия достоверны

Через 2 года наблюдения по данным МРТ КПС пациенты с нр-аксСпА и АС между собой не различались (рис. 20). Всего частота активного СИ (с или без хронического) среди больных нр-аксСпА составила 23,4%, а среди АС – 23,5% ($p > 0,05$). В то же время в группе АС значительно возросло число больных с хроническим СИ. Всего признаков хронического СИ (с или без активного) при нр-аксСпА было 76,4%, при АС – 86,3% ($p > 0,05$).

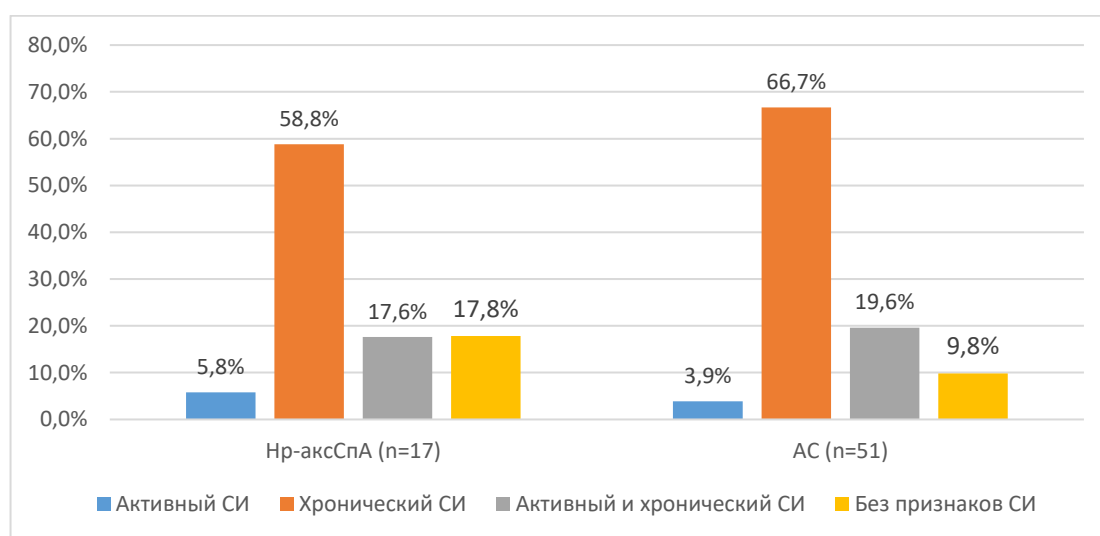


Рисунок 20 – Изменения в КПС, выявленные при помощи МРТ через 2 года наблюдения у пациентов с нр-аксСпА и с АС

При сравнении изменений в ПОП, выявленных с помощью МРТ, в динамике у данных групп в единичных случаях появились комбинированные очаги воспаления, а количество пациентов с хроническим СИ уменьшилось в группе нр-аксСпА до 0%, а в группе АС увеличилось до 19,6%, $p < 0,05$ (рис. 21). Всего количество активного спондилита (с или без хронического) у пациентов с нр-аксСпА и с АС существенно не различалось (29,5% и 13,6% соответственно, $p > 0,05$), также как и количество всего хронического спондилита (11,9% и 21,5% соответственно, $p > 0,05$).

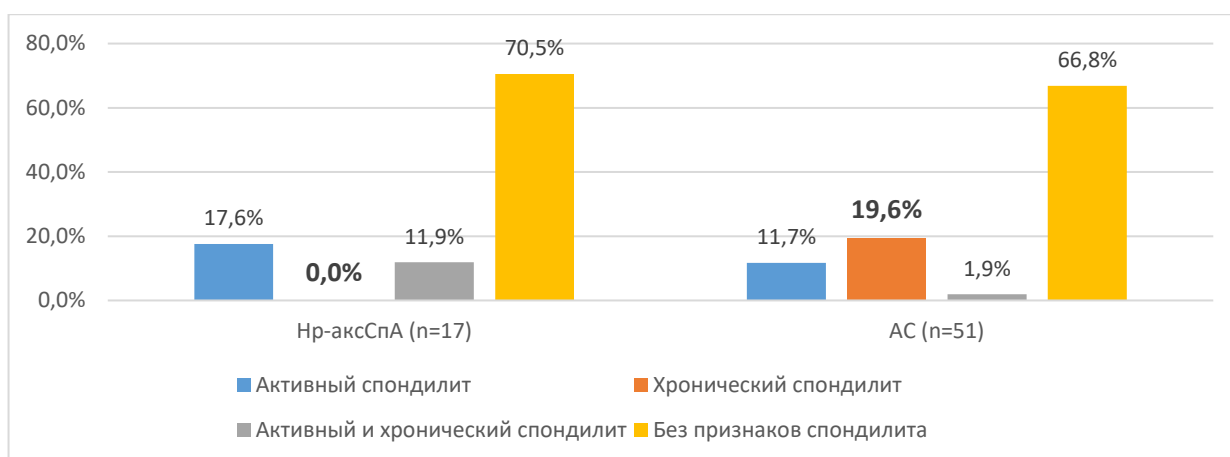


Рисунок 21 – Изменения в ПОП, выявленные при помощи МРТ через 2 года наблюдения у пациентов с нр-аксСпА и с АС

Таким образом, среди пациентов с АС было больше мужчин, чем среди пациентов с нр-аксСпА. Такие показатели активности болезни, как СОЭ и количество больных с периферическими артритами, увеличились среди больных с нр-аксСпА через 2 года. Изменения в КПС, выявленные по МРТ, между АС и нр-аксСпА существенно не отличались, кроме комбинированных очагов воспаления, которых было больше исходно у пациентов с АС и хронического спондилита, которого стало больше через 2 года также у больных с АС.

Для выявления особенностей пациентов, которые перешли из группы нр-аксСпА в группу АС, проведено сравнение, результаты которого показывает табл. 21. При включении в исследование средний возраст и длительность болезни пациентов, а также распределение их по полу между подгруппами не различались. Уровни лабораторных показателей воспаления (СОЭ, СРБ) были невысокими и между группами также не различались, как не различались индексы активности заболевания (BASDAI, ASDAS СРБ) и функционального состояния (BASFI).

Таблица 21 – Исходная сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА в зависимости от прогрессирования болезни через 2 года

Клинические параметры	Исходно (n = 28)		
	Прогрессирование нр-аксСпА в АС (n = 11)	Нр-аксСпА без прогрессирования (n = 17)	p
Возраст, мес., Me, [25-й; 75-й перцентиль]	29 [20,0; 33,0]	30,1 [26,0; 34,0]	0,540
Длительность болезни, M, мес.	24,5 [12,0; 48,0]	28,0 [26,0; 34,0]	0,269
Мужчины, n, %	5 (45,4%)	3 (17,6%)	0,107
HLA B27, n, %	11 (100%)	14 (82,3%)	0,785
СОЭ, мм/ч, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	6,0 [4,0; 46,0]	7,0 [5,0; 13,0]	0,724
СРБ, мг/л, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	5,3 [0,6; 26,9]	4,3 [0,9; 7,5]	0,689
ASDAS СРБ, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	2,6 [1,5; 4,0]	2,0 [1,3; 2,7]	0,346
BASDAI, баллы, Me, [25-й; 75-й перцентиль]	4,1 [1,7; 7,0]	3,5 [2,6; 4,9]	0,981
BASFI, Me, [25%, 75%]	1,8 [0,5; 3,2]	1,3 [0,6; 2,0]	0,741

Анализ МРТ КПС на исходном визите (рис. 22) показал достоверное преобладание в подгруппе прогрессирования больных с признаками хронического СИ по сравнению с подгруппой без прогрессирования (54,6% и 17,7% соответственно, $p < 0,05$). Однако в подгруппе без прогрессирования было несколько больше пациентов с комбинированными очагами воспаления, чем в подгруппе прогрессирования, где не выявили ни одного больного с данными изменениями (29,4% и 0% соответственно, $p > 0,05$). Число пациентов со всеми активными очагами воспаления (с или без хронических) при МРТ СИ между больными с прогрессированием и без не отличались (36,4% и 52,9% соответственно, $p > 0,05$), как и количество больных со всеми хроническими очагами (с или без активных) СИ (54,6% и 47,1% соответственно, $p > 0,05$).

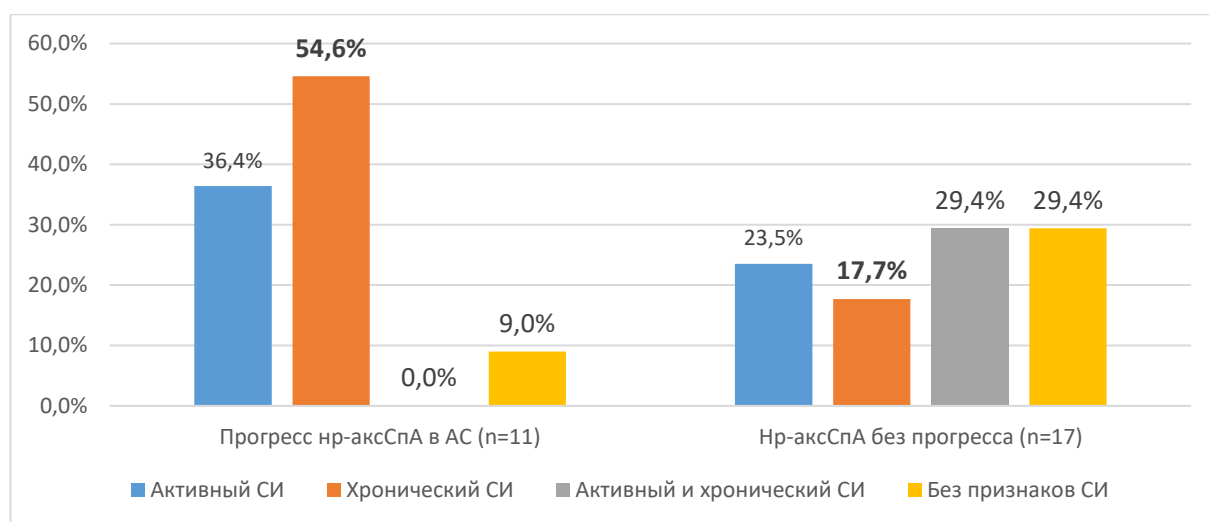


Рисунок 22 – Изменения в КПС, выявленные при МРТ у пациентов подгруппы прогрессирования нр-аксСпА в АС и подгруппы нр-аксСпА без прогрессирования на исходном визите

По результатам МРТ ПОП в подгруппе прогрессирования выявлен только 1 пациент с активным спондилитом, а в подгруппе без прогрессирования – 5 (9,0% и 29,4% соответственно, $p > 0,05$). Что касается хронического спондилита, то в первой подгруппе таких изменений не было ни у одного пациента, а во второй – у 2 (0% и 11,7% соответственно, $p > 0,05$). Без изменений в ПОП по данным МРТ в подгруппе прогрессирования и без прогрессирования было по 10 человек (90,9% и 58,8% соответственно, $p > 0,05$).

В динамике через 2 года наблюдения за подгруппами пациентов с прогрессированием рСИ до АС и оставшихся с нр-аксСпА не выявлено различий по уровню острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ), по величине индексов активности заболевания (BASDAI, ASDAS СРБ) и по функциональной недостаточности (BASFI) (табл. 22).

Через 2 года наблюдения индекс НПВП в подгруппе прогрессирования нр-аксСпА в АС был в 2 раза выше, чем в подгруппе без прогрессирования (64,2 и 28,5, $p > 0,05$). При анализе получаемой терапии иФНО- α между подгруппами различий также не было установлено, хотя в первой группе процент пациентов на данной терапии несколько выше, чем во второй (36,3% и 5,8%, $p > 0,05$).

Таблица 22 – Сравнительная характеристика пациентов подгруппы прогрессирующего нр-аксСпА в АС и подгруппы нр-аксСпА без прогрессирующего через 2 года наблюдения

Клинические параметры	Через 2 года (n = 28)		
	Прогрессирование нр-аксСпА в АС (n = 11)	Нр-аксСпА без прогрессирующего (n = 17)	p
СОЭ, мм/ч, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,0 [2,0; 19,0]	6,0 [3,0; 10,0]	0,621
СРБ, мг/л, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,4 [0,27; 2,2]	1,5 [0,6; 4,1]	0,371
ASDAS СРБ, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,3 [0,6; 1,7]	1,3 [0,7; 2,5]	0,346
BASDAI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль], [25%, 75%]	2,2 [1,6; 3,6]	1,5 [0,8; 4,8]	0,887
BASFI, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0,3 [0; 0,9]	0,1 [0; 1,6]	0,588
Индекс НПВП, баллы, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	64,2 [10,7; 100,0]	28,5 [15,4; 92,8]	0,540
Количество пациентов с терапией иФНО-α, n, %	4 (36,3%)	1 (5,8%)	0,214

Также проведено сравнение результатов МРТ КПС у данных подгрупп пациентов с прогрессирующим нр-аксСпА в АС и без прогрессирующего через 2 года наблюдения (рис. 23). Количество очагов хронического и активного СИ уже не различалось в исследуемых группах, как и количество пациентов без изменений в КПС. Количество всех очагов активного и хронического СИ между подгруппами прогрессирующего и без не различалось (9,2% и 23,5%; 91% и 76,6% соответственно, $p > 0,05$).

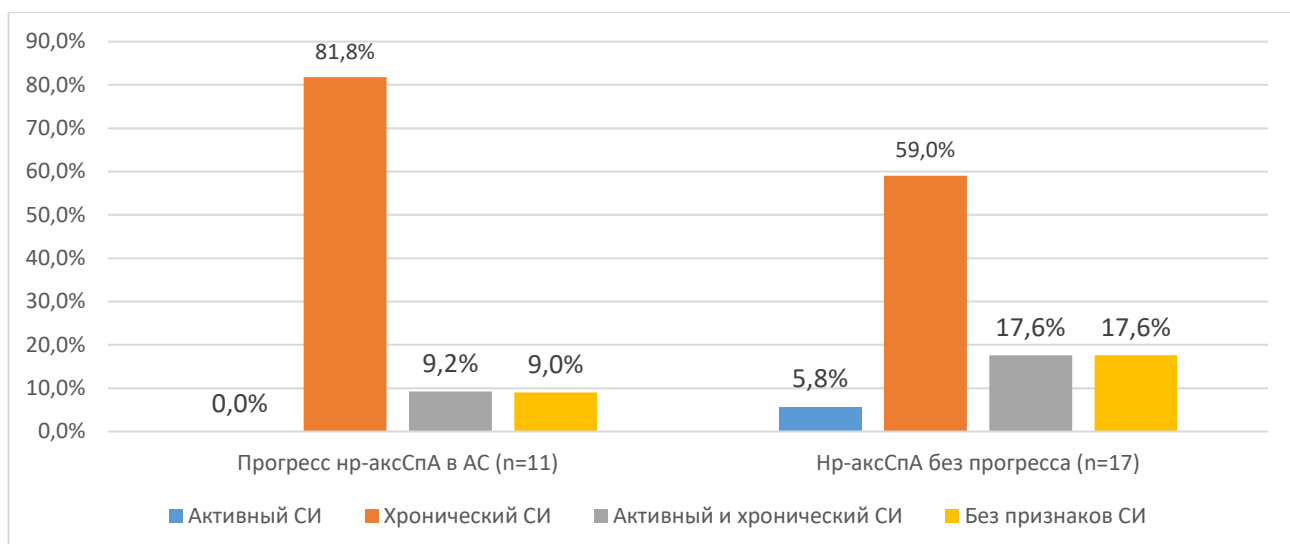


Рисунок 23 – Изменения в КПС, выявленные при помощи МРТ у пациентов подгруппы прогрессирования нр-аксСпА в АС и подгруппы нр-аксСпА без прогрессирования через 2 года наблюдения

По результатам МРТ ПОП в динамике в обеих подгруппах выросло число пациентов с патологическими изменениями (рис. 24). Хронические очаги воспаления в телах позвонков в подгруппе прогрессирования выявлены практически у половины пациентов, в то время как в подгруппе без прогрессирования не было пациентов с данными изменениями (54,6% и 0% соответственно, $p < 0,05$). Количество больных с активным очаговым воспалением, с комбинированными очагами и количество больных без патологии в ПОП между исследуемыми группами достоверно не различались. Количество всего признаков активного спондилита (с или без хронического) между подгруппой прогрессирования и без также не различалось (9,2 % и 29,4% соответственно, $p > 0,05$). В то время как количество всего признаков хронического (с или без активного) спондилита было выше у подгруппы прогрессирования, чем у подгруппы без прогрессирования (54,6% и 11,7% соответственно, $p < 0,05$).

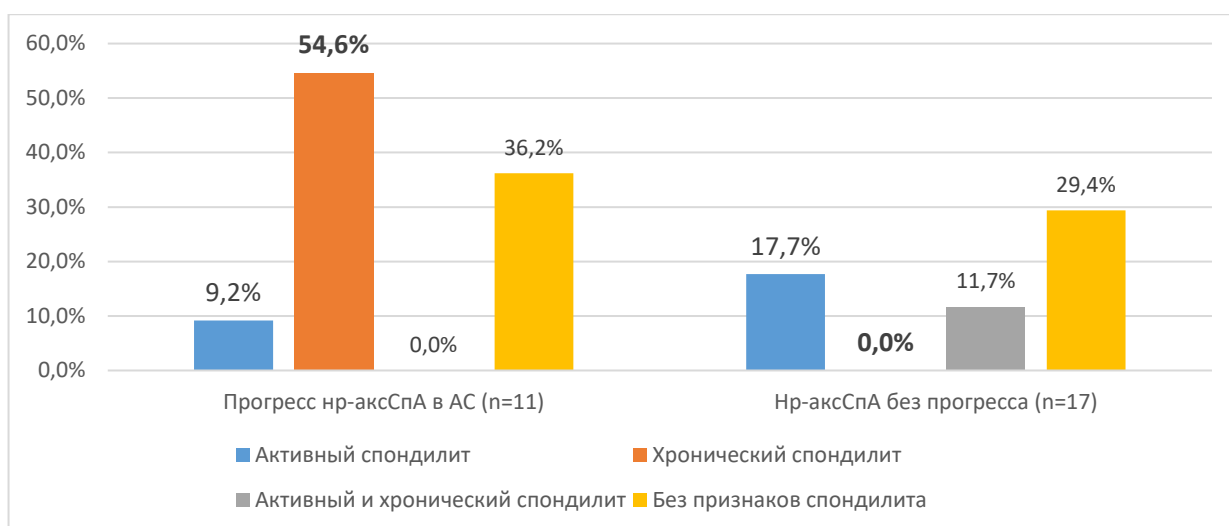


Рисунок 24 – Изменения в ПОП, выявленные при помощи МРТ у пациентов подгруппы прогрессирования нр-аксСпА в АС и подгруппы нр-аксСпА без прогрессирования через 2 года наблюдения

Средняя скорость прогрессирования рСИ у больных, спродигрессировавших из нр-аксСпА в АС, за 2 года составила 1,2 балла/год, в то время как у пациентов, оставшихся в группе нр-аксСпА, – 0,15 баллов/год.

Таким образом, пациенты спродигрессировавшие из нр-аксСпА в АС, не различались по клиническим проявлениям и активности заболевания с больными без прогрессирования. Но среди подгруппы прогрессирования было больше больных с хроническими изменениями в КПС исходно и с хроническим спондилитом по данным МРТ через 2 года, а также была выше скорость прогрессирования рСИ.

3.2.5. Сравнительный анализ 68 пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом по прогрессированию суммарной стадии рентгенологического сакроилиита за 2 года наблюдения

Проведен анализ распределения пациентов по ссрСИ исходно и через 2 года. Рисунок 25 показывает распределение пациентов по ссрСИ в момент включения в исследование (рис. 25а) и через 2 года наблюдения (рис. 25б).

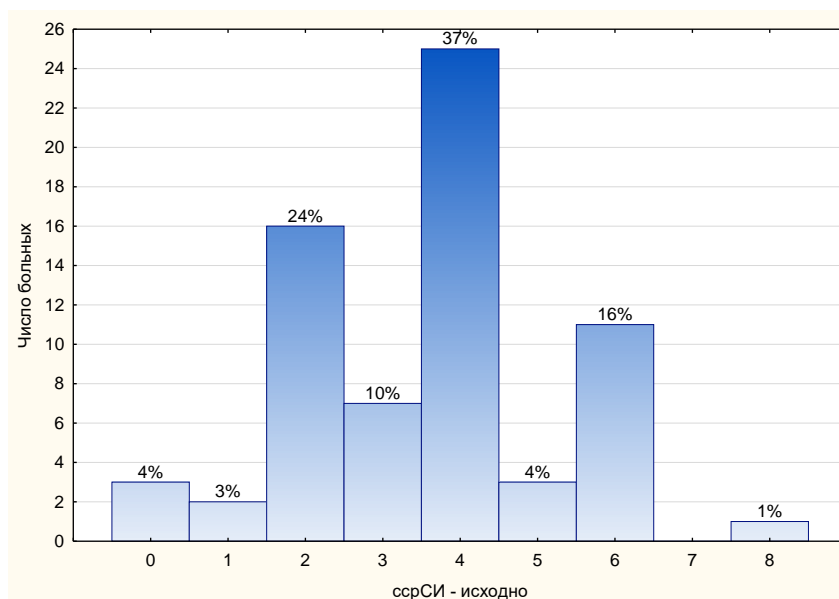


Рисунок 25а – Распределение срСИ в начале исследования среди 68 больных

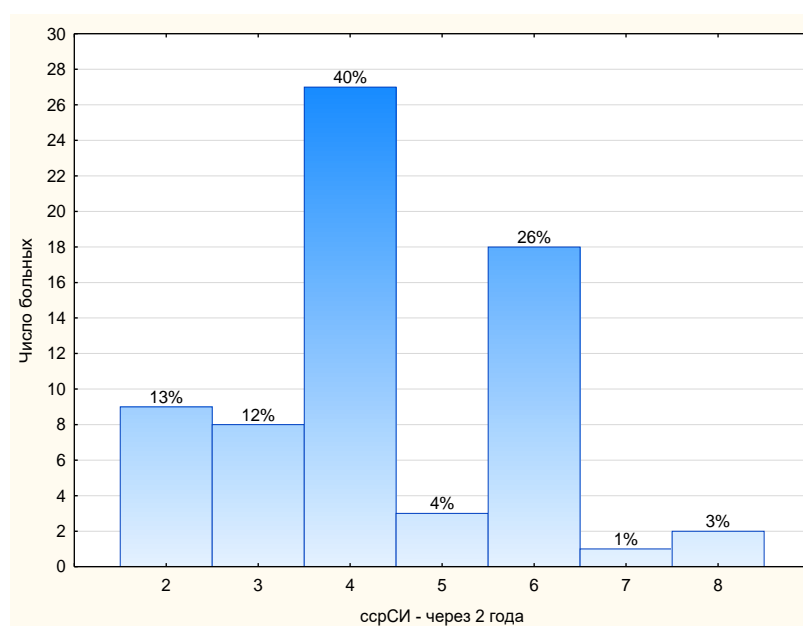


Рисунок 25б – Распределение срСИ через 2 года наблюдения 68 пациентов

Необходимо отметить, что более 40% пациентов в начале исследования не имели определенного СИ, а у нескольких среди них срСИ составил минимальные значения – 0 или 1. Через 2 года картина значительно изменилась. Пациентов с срСИ равным 0 или 1 не было, зато значительно выросло число пациентов с более продвинутыми стадиями сакроилиита.

Для анализа прогрессирования рСИ и его причин была рассчитана разница ссрСИ в начале и через 2 года (дельта ссрСИ). Медиана дельты ссрСИ 68 пациентов с ранним аксСпА составила 0 [0;1,0]. За исследуемый период практически у 60% больных не наблюдалось прогрессирования ссрСИ, т.е. дельта баллов ссрСИ составила 0, у 12 (18%) и 13 (19%) человек дельта рСИ составила 1 и 2 балла соответственно и было по 1 (1%) больному, у которых данный показатель был равен 3, 4 и 7 баллам (рис. 15).

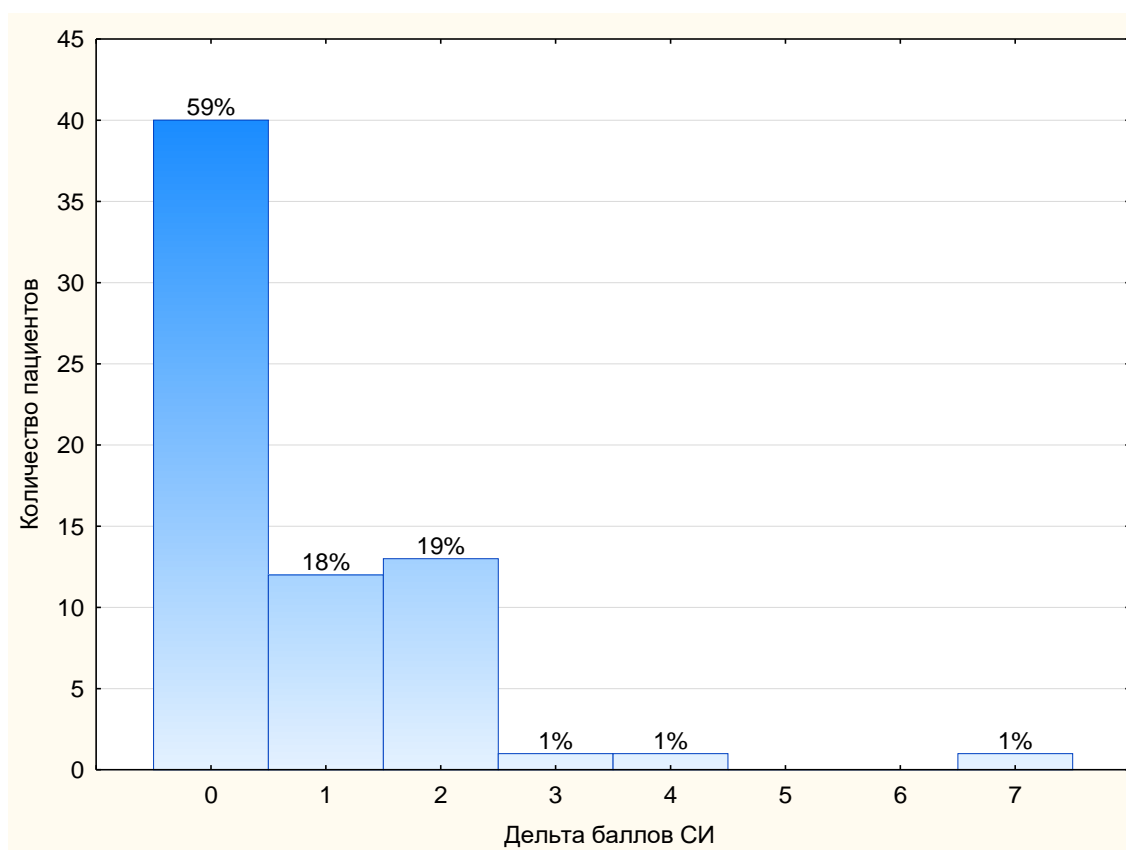


Рисунок 26 – Распределение дельты баллов рСИ у 68 пациентов с ранним аксСпА за 2 года наблюдения

При сравнении пациентов без прогрессирования – Δ ссрСИ = 0 и с прогрессированием ссрСИ – Δ ссрСИ \geq 0 на исходном визите и через 2 года наблюдения выявлено, что изначально пациенты обеих групп были практически одинаково распределены по возрасту, полу, длительности заболевания и

частоте носительства HLA B27 (табл. 23), а также по основным анализируемым клиническим параметрам.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика клинических проявлений пациентов с Δ ссрСИ = 0 (n = 40) и с Δ ссрСИ > 1 (n = 28) на исходном визите

Клинические параметры	Исходно (n = 68)		
	Δ баллов ссрСИ = 0 (n = 40)	Δ баллов ссрСИ >0 (n = 28)	p
Возраст, М \pm σ , года	28,6 \pm 5,8 [19;45]	28,3 \pm 6,0 [18;43]	0,828
Мужской пол, n, %	20 (48,7%)	13 (48,1%)	0,935
Длительность заболевания, мес., М \pm σ	23,1 \pm 15,6 [3,0;60,0]	25,6 \pm 15,3 [3,0;60,0]	0,524
HLA B27, n, %	37 (92,5%)	26 (92,8%)	1,000
BASDAI, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	3,5 [2,1; 5,0]	3,8 [1,6; 5,1]	0,965
ASDAS СРБ, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	2,3 [1,4; 2,7]	2,6 [1,5; 3,6]	0,363
СРБ, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	4,9 [1,2; 14,9]	5,2 [0,9; 28,3]	0,640
СОЭ, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	7,5 [5,5; 20,5]	12,5 [5,0; 25,5]	0,400
MASES, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0; 2]	1,0 [0; 2,5]	0,428
BASFI, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	0,9 [0,2; 1,9]	1,4 [0,5; 3,0]	0,324
LEEDS, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	1 [0; 2,0]	1 [0; 1,5]	0,592

В то же время при анализе МРТ КПС на исходном визите в группе с Δ ссрСИ > 1 значительно чаще, чем в другой, обнаружился активный СИ (35,7% и 12,5% соответственно, $p < 0,05$). В группе с Δ ссрСИ = 0 было больше пациентов с комбинированными очагами воспаления, чем в группе с ссрСИ > 0 (47,5% и 17,9% соответственно, $p < 0,05$), а количество больных с хроническим СИ и без признаков СИ в группах достоверно не различалось ($p > 0,05$) (рис. 27). Частота всех активных (с или без хронических) очагов воспаления (60% и 53,6%, соответ-

ственно, $p > 0,05$) и всех хронических (с или без активных) в КПС (70% и 53,6%, соответственно, $p > 0,05$) по данным МРТ между группами пациентов не различалась.

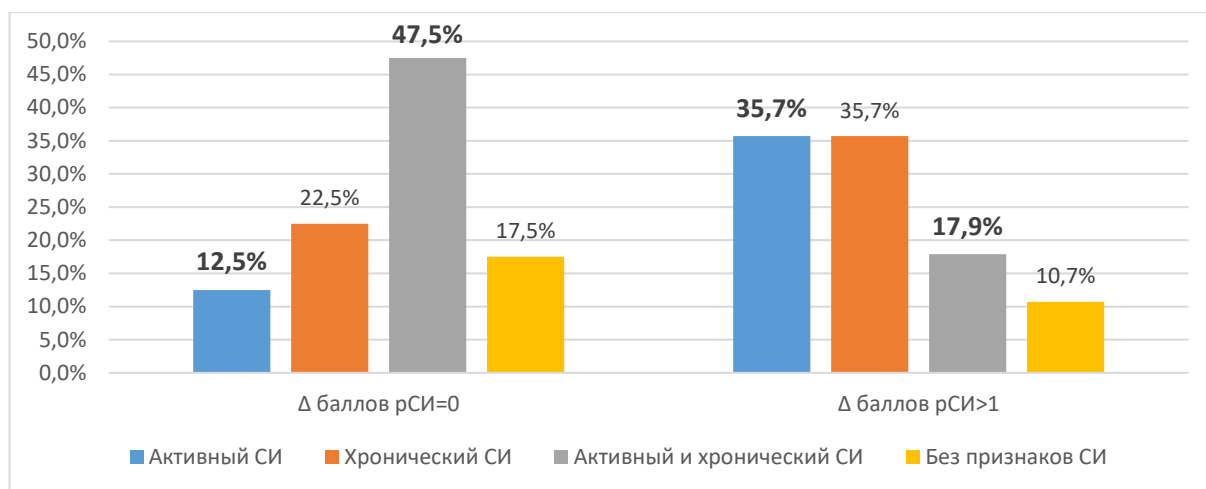


Рисунок 27 – Изменения в КПС, выявленные при помощи МРТ у пациентов с Δ сspСИ = 0 ($n = 40$) и с Δ сspСИ > 0 ($n = 28$) на исходном визите

По результатам МРТ ПОП (рис. 28) исходно в группах с Δ сspСИ = 0 ($n = 40$) и с Δ сspСИ > 0 ($n = 28$) различий между исследуемыми признаками не было.

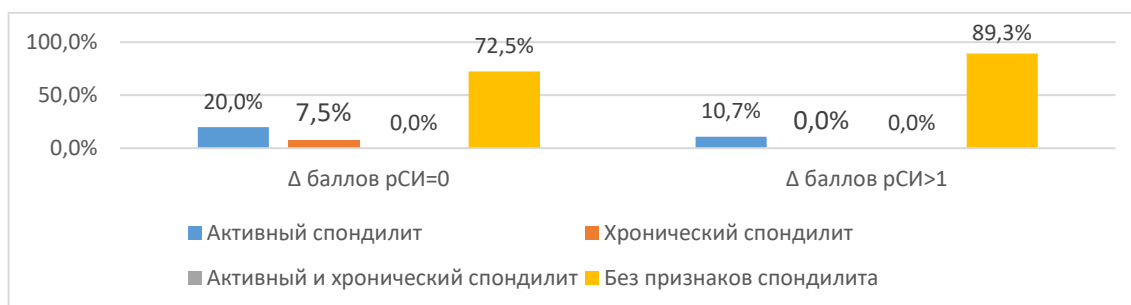


Рисунок 28 – Изменения в ПОП, выявленные при помощи МРТ у пациентов с Δ сspСИ = 0 ($n = 40$) и с Δ сspСИ > 0 ($n = 28$) на исходном визите

Через 2 года наблюдения (табл. 24) различий между активностью заболевания согласно индексам BASDAI, ASDAS СРБ, лабораторным показателям СОЭ, СРБ, счету MASES, функциональному классу (BASFI) и индексу LEEDS между группами также не было выявлено. Однако обращал на себя внимание более вы-

сокий показатель индекса НПВП в группе без прогрессирования ссрСИ, по сравнению со второй группой (96,4 и 50 соответственно, $p > 0,05$).

Пациентов, получавших терапию ГИБП в группе с Δ ссрСИ = 0 на втором году наблюдения было 7 (17,5%), а в группе с Δ баллов рСИ > 0 – 6 (21,4%), ($p > 0,05$).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика клинических проявлений пациентов с Δ ссрСИ = 0 и с Δ ссрСИ > 0 через 2 года наблюдения

Клинические параметры	Через 2 года (n = 68)		
	Δ баллов ссрСИ = 0 (n = 40)	Δ баллов ссрСИ > 0 (n = 28)	p
BASDAI, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	2 [0,9; 3,0]	2,2 [1,5; 3,3]	0,473
ASDAS СРБ, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	1,2 [0,7; 2,5]	1,6 [1,1; 2,0]	0,975
СРБ, мг/л, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	2,3 [1,0; 13,1]	1,9 [0,6; 6,1]	0,312
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	7,5 [4,0; 15,5]	5,0 [2,0; 12,5]	0,192
MASES, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]	0,989
BASFI, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	0,4 [0,1; 1,9]	0,3 [0; 0,9]	0,886
Индекс НПВП, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	96,4 [28,5; 100,0]	50 [25,0; 100,0]	0,305
LEEDS, баллы, Ме [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0; 1,5]	0 [0; 0]	0,685

По данным МРТ КПС через 2 года наблюдения среди пациентов с Δ ссрСИ > 0 и с Δ ссрСИ = 0 различий в выявленных изменениях не было (рис. 29). Количество всех активных очагов (с или без хронических) и всех хронических (с или без активных) между подгруппами не различалось (27,5% и 21,5%, 80,0% и 89,4% соответственно, $p > 0,05$).

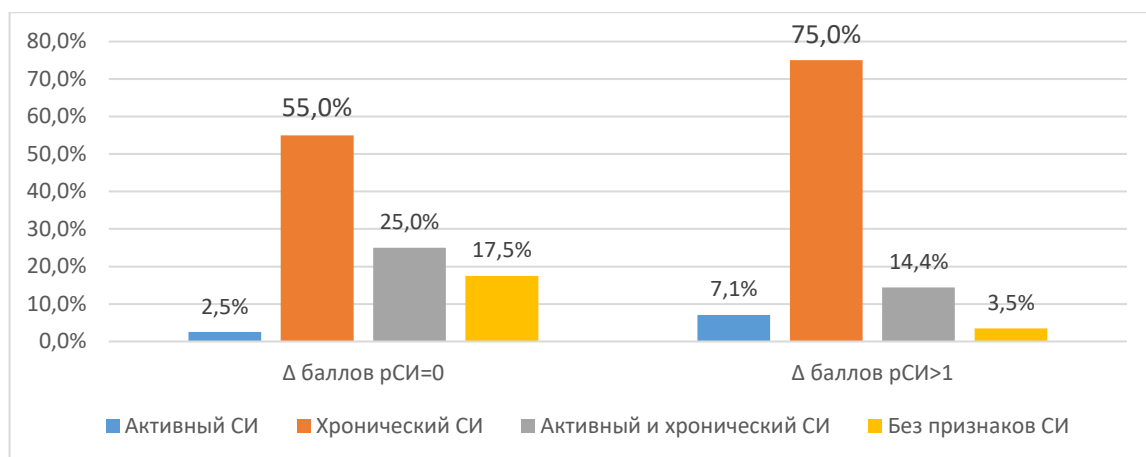


Рисунок 29 – Изменения в КПС, выявленные при помощи МРТ у пациентов с Δ ссрСИ = 0 (n = 40) и с Δ ссрСИ > 0 (n = 28) через 2 года наблюдения

Согласно МРТ ПОП через 2 года в группах с Δ ссрСИ = 0 и с Δ ссрСИ > 0 достоверных различий по изучаемым признакам не было выявлено (рис. 30).

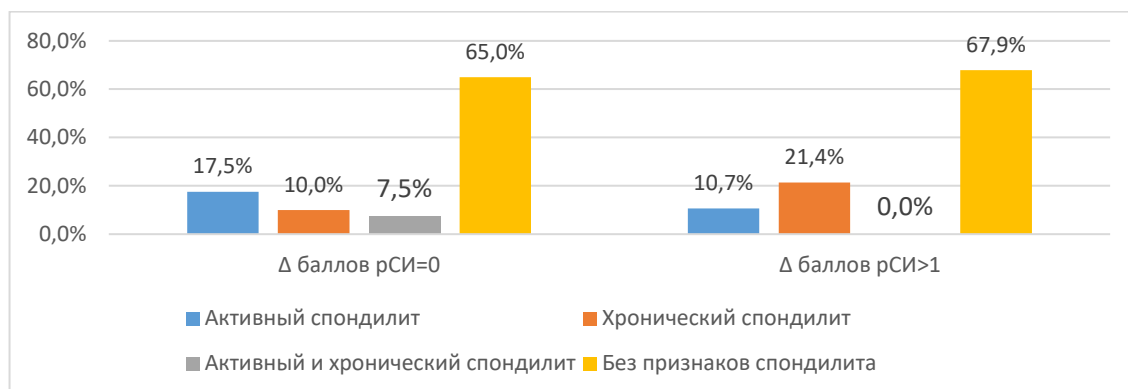


Рисунок 30 – Изменения в ПОП, выявленные при помощи МРТ у пациентов с Δ ссрСИ = 0 (n = 40) и с Δ ссрСИ > 0 (n = 28) через 2 года наблюдения

Клинический пример 1

Пациент К., 21 год (амбулаторная карта № 153243)

Пациент К., 21 год. Наблюдается в НИИР с 2012 г. с диагнозом «спондилоартрит, HLA B27 позитивный, воспалительная боль в спине, коксит, активность высокая». Из анамнеза известно, что болеет с 18-летнего возраста, дебют –

с боли воспалительного ритма в грудном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в области тазобедренных суставов. С первых месяцев болезни наблюдается стойкое повышение СРБ – до 220 мг/л, СОЭ – до 120 мм/ч. Принимал диклофенак 150 мг/сут. без эффекта, мелоксикам 15 мг/сут. без эффекта. Включен в настоящее исследование в 2013 г. в возрасте 19 лет с жалобами на боль воспалительного ритма в шейном, грудном, пояснично-крестцовом отделах позвоночника, на утреннюю скованность в позвоночнике до 2 часов. При осмотре: кожа и видимые слизистые чистые, по органам и системам – без особенностей, боль при пальпации больших вертелов с двух сторон, артрит правого височно-нижнечелюстного сустава, ротация ШОП в обе стороны по 70°, расстояние «козелок»-стена – 11 см, экскурсия грудной клетки (ЭГК) – 6 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в ПОП – по 10 см в обе стороны, расстояние между лодыжками – 98 см, BASDAI – 7, ASDAS СРБ – 4,5, BASFI – 5,3. По данным рентгенографии костей таза рСИ не выявлено, по данным МРТ КПС двусторонний хронический СИ (рис. 31), в анализах крови повышение острофазовых показателей воспаления – СОЭ 55 мм/ч, СРБ 152 мг/л.

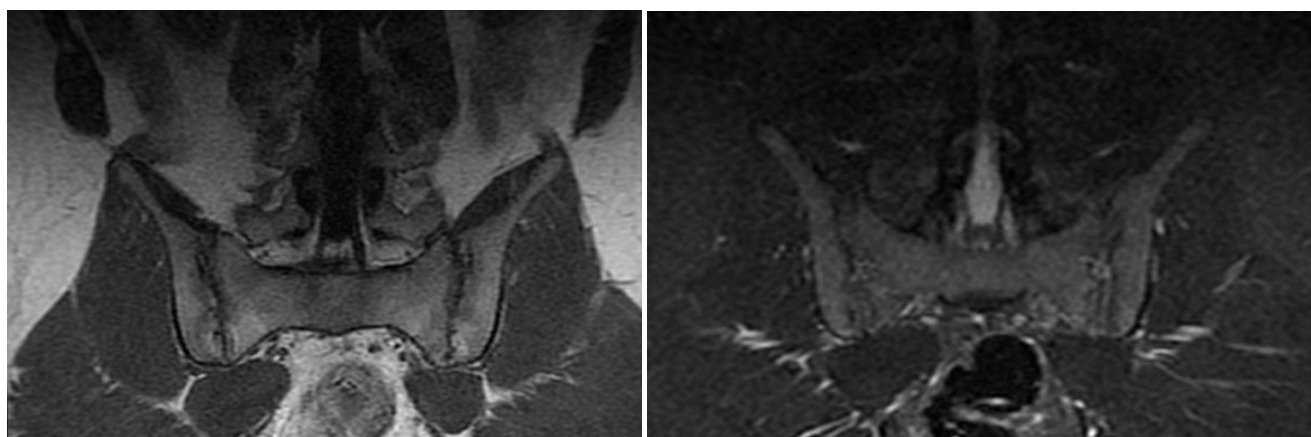
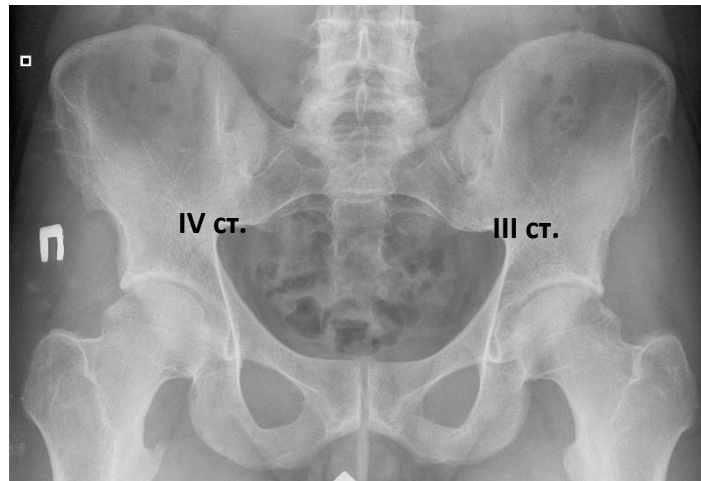


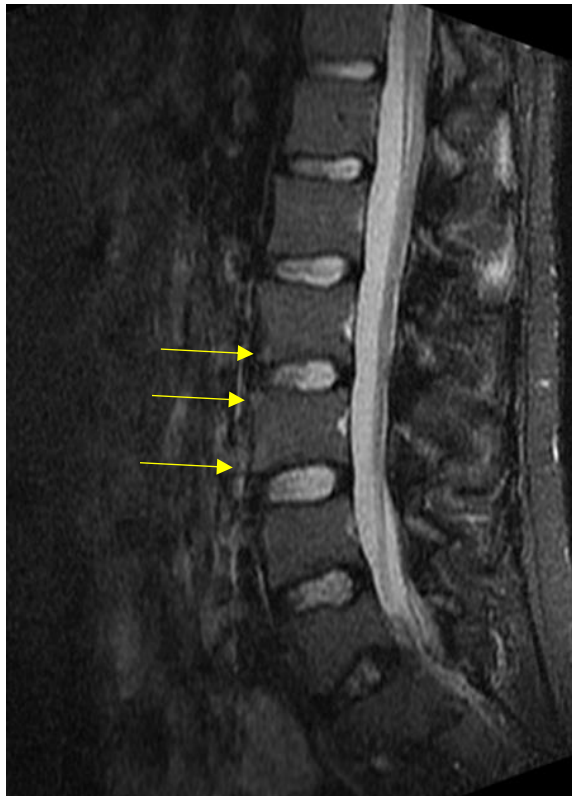
Рисунок 31 – МРТ КПС пациента К. в момент включения в исследования в режимах T1 и STIR (двусторонний хронический СИ)

Согласно критериям ASAS, в 2009 г. пациенту установлен диагноз «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, HLA B27 позитивный, активность

высокая (BASDAI – 7, ASDAS – СРБ 4,5), с внеаксиальными проявлениями (артрит). ФН I», в связи с высокой активностью заболевания и неэффективностью ранее проводимой терапии больному рекомендовано лечение ГИБП (адалимумаб по 40 мг 1 раз в 2 нед., НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут.) в регулярном режиме. Через 1 год наблюдения при осмотре продолжали беспокоить боль воспалительного ритма и ограничение подвижности во всех отделах позвоночника (дыхательная экскурсия – 3 см, модифицированный тест Шобера – 2,5 см, ротация в ШОП в обе стороны – по 40°), BASDAI – 8,8, ASDAS СРБ – 4,5, BASFI – 7. По результатам рентгенографии костей таза – двусторонний сакроилиит (справа – III ст., слева – III ст.), BASRI hip слева – I ст., справа – I ст.; по МРТ КПС двусторонний хронический СИ; повышение СОЭ до 120 мм/ч, СРБ до 147 мг/л. Диагноз пересмотрен на «анкилозирующий спондилит, HLA B27 позитивный, развернутая стадия, активность высокая (BASDAI – 8,8, ASDAS СРБ – 4,5), с внеаксиальными (артрит). ФН II». Больной продолжал принимать в течение всего года адалимумаб 40 мг/нед., индекс НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут.) каждые 3 месяца составлял 100 баллов. В связи с высокой активностью заболевания, неэффективностью проводимой терапии была проведена замена адалимумаба на этанерцепт 50 мг/нед и смена НПВП на нимесулид 200 мг/сут. Через 2 года от начала наблюдения при осмотре боль в позвоночнике не беспокоила, объективно ограничение подвижности во всех отделах позвоночника (ротация ШОП в обе стороны – по 60°, ЭГК – 4 см, модифицированный тест Шобера – 4,5 см, расстояние между лодыжками – 45 см), BASDAI – 0,2, ASDAS СРБ – 1,7, BASFI – 0. По данным инструментального обследования: рентгенография костей таза (рис. 32): двусторонний СИ (справа – IV ст., слева – III ст.), BASRI hip слева – I ст., справа – I ст.; МРТ КПС: двусторонний хронический СИ; МРТ ПОП: активный передний спондилит (рис. 33); в связи с наличием клинических и рентгенологических проявлений коксита было проведено МРТ ТБС, в ходе которого выявлен двусторонний синовит ТБС; в анализах крови СОЭ 37 мм/ч, СРБ 12,2 мг/л.



*Рисунок 32 – Рентгенография костей таза пациента К.
на втором году исследования*



*Рисунок 33 – МРТ ПОП пациента К. на втором году исследования в режиме STIR
(активный передний спондилит)*

Диагноз у пациента остался прежний. На протяжении данного года индекс НПВП (нимесулид 200 мг/сут.) составлял 100 баллов каждые 3 месяца, а также продолжал принимать этанерцепт 50 мг/нед. Рекомендована дальнейшая тера-

ния ГИБП (этанерцепт 50 мг/нед.) и НПВП (нимесулид 200 мг/сут.) в регулярном режиме под наблюдением ревматолога. Скорость прогрессирования рСИ у пациента К. в момент включения в исследование составила 0 баллов, а на втором году увеличилась до 7 баллов. Таким образом, скорость прогрессирования рСИ составила 3,5 балла/год.

Клинический пример 1 демонстрирует быстрое прогрессирование рСИ (Δ срсСИ = 7, скорость прогрессирования рСИ 3,5 балла/год) у пациента с ранним аксСпА за 2 года наблюдения.

Таким образом, в группе пациентов с прогрессированием рСИ было больше исходно пациентов с активным СИ по данным МРТ КПС, но через 2 года различий в выявленных изменениях не было. Основные клинические параметры у больных с прогрессированием рСИ и без не различались в динамике. Индекс НПВП в группе без прогрессирования рСИ был относительно выше, чем в группе с прогрессированием рСИ.

3.2.6. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом

В табл. 25 представлен сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, с ранним аксСпА в зависимости от пола. Можно отметить, что исходно женщины были старше мужчин в среднем на 4 года ($p < 0,01$), при этом длительность заболевания была одинаковой и составила 2 года. Среди мужчин было больше больных с достоверным АС, чем среди женщин (75,5% и 42,8% соответственно, $p < 0,05$), и они имели большую Ме срсСИ – 4,0, чем женщины. Лабораторный показатель воспаления – СРБ также исходно был выше у мужчин, чем у женщин (12,8 и 4,3 соответственно, $p < 0,05$). По другим анализируемым параметрам, таким как ЧПС, счет MASES, счет LEEDS, а также индексам BASDAI, ASDAS СРБ, BASFI, наличием синдесмофитов группы между собой практически не различались.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ранним аксСПА исходно

Клинические параметры	Исходно (n = 68)		
	Мужчины (n = 33)	Женщины (n = 35)	p
Возраст М, года	26,6 ± 5,9 [18,0; 43,0]	30,3 ± 5,3 [23,0; 45,0]	0,009*
Длительность болезни, мес., Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	24,0 [16,0; 35,0]	24,0 [12,0; 34,0]	0,508
HLA B27, n, %	33 (100%)	30 (94,2%)	0,152
АС, n, %	25 (75,5%)	15 (42,8%)	0,007*
ЧПС, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0; 0,1]	0 [0; 0,1]	0,995
MASES, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,173
Leeds, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]	0,663
СРБ, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	12,8 [1,7; 31,8]	4,3 [0,9; 9,8]	0,041*
ASDAS СРБ, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	2,5 [1,4; 3,9]	2,3 [1,6; 2,0]	0,341
BASDAI, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	3,5 [1,6; 5,2]	3,6 [2,3; 5,0]	0,694
BASFI, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0,6 [0,3; 2,5]	1,3 [0,4; 2,1]	0,531
срСИ, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	4,0 [4,0; 5,0]	3,0 [4,0; 5,0]	0,021*
Наличие синдесмофитов в ПОП, n, %	2 (6,0%)	1 (2,8%)	0,396

* Различия достоверны

По результатам МРТ КПС на исходном визите как у мужчин, так и у женщин частота активного СИ, хронического, а также комбинированных очагов воспаления достоверно не различалась между собой (рис. 34). Все активные очаги воспаления (с или без хронических) в КПС у мужчин и женщин встречались с одинаковой частотой (57,7% и 57,2%, соответственно, $p > 0,05$), а всех хронических (с или без активных) было несколько чаще у мужчин (72,8% и 51,4% соответственно, $p > 0,05$).

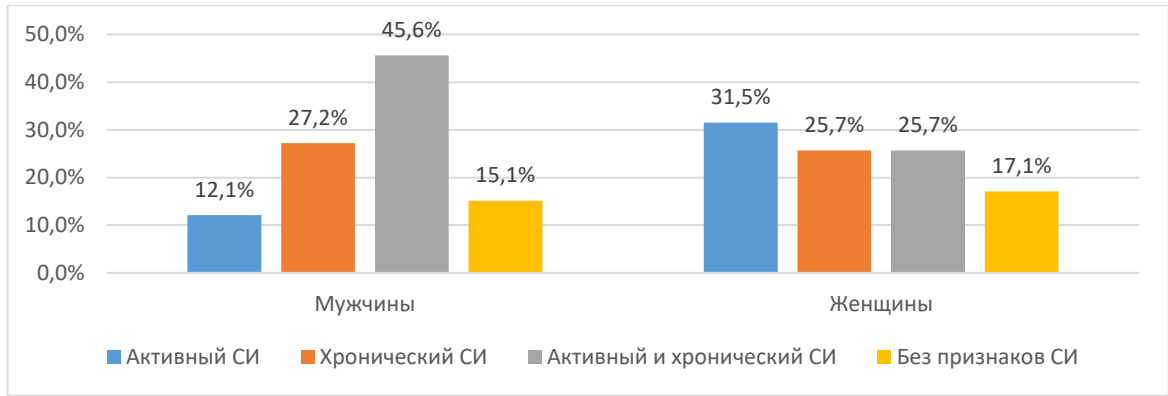


Рисунок 34 – Результаты МРТ КПС у мужчин (n = 33) и женщин (n = 35) исходно

Согласно результатам МРТ ПОП на исходном визите частота активного и хронического спондилита среди мужчин (n = 33) и женщин (n = 35) была практически одинаковой (рис. 35). У большинства больных не было изменений по данным МРТ ПОП.

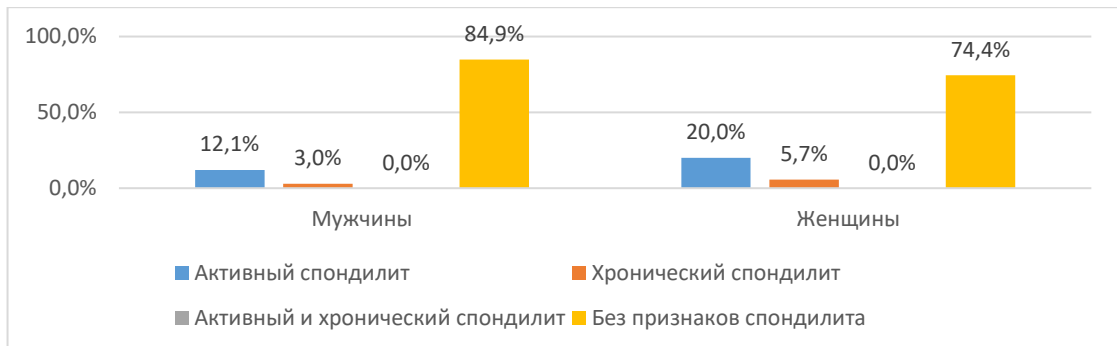


Рисунок 35 – Результаты МРТ ПОП у мужчин (n = 33) и женщин (n = 35) исходно

Спустя 2 года наблюдения среди мужчин и женщин по-прежнему преобладали пациенты с диагнозом – АС (90,9% и 60,0%, $p < 0,05$), у мужчин уровень СРБ был значительно выше, чем у женщин (5,0 и 1,2 соответственно, $p < 0,05$) (табл. 26). По остальным показателям исследуемые группы также не отличались между собой.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика мужчин и женщин с ранним аксСПА через 2 года наблюдения

Клинические параметры	Через 2 года наблюдения (n = 68)		
	Мужчины (n = 33)	Женщины (n = 35)	p
АС, n, %	30 (90,9%)	21 (60,0%)	0,003*
ЧПС, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0;0]	0 [0;0]	0,984
MASES, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0;0]	0 [0; 1,0]	0,470
Leeds, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0 [0;0]	0 [0; 1,0]	0,731
СРБ, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	5,0 [1,0; 12,7]	1,2 [0,6; 4,0]	0,005*
ASDAS СРБ, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	1,7 [1,1; 2,2]	1,2 [0,7; 2,4]	0,140
BASDAI, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	2,1 [1,2; 2,7]	2,1 [1,0; 3,6]	0,829
BASFI, баллы, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	0,5 [0,1; 1,6]	0,3 [0; 0,9]	0,173
Баллы рСИ, Ме, [25-й, 75-й перцентиль]	4,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,006*
Наличие синдесмофитов в ПОП, n, %	2 (6,0%)	3 (8,5%)	0,071

* Различия достоверны

По результатам МРТ КПС через 2 года в обеих группах уменьшилось количество пациентов с активным СИ и увеличилось количество с хроническим (рис. 36). Частота всех активных очагов (21,1% и 28,6%, соответственно, $p > 0,05$) и всех хронических в КПС (84,9% и 82,9%, соответственно, $p > 0,05$) между мужчинами и женщинами не различалась.

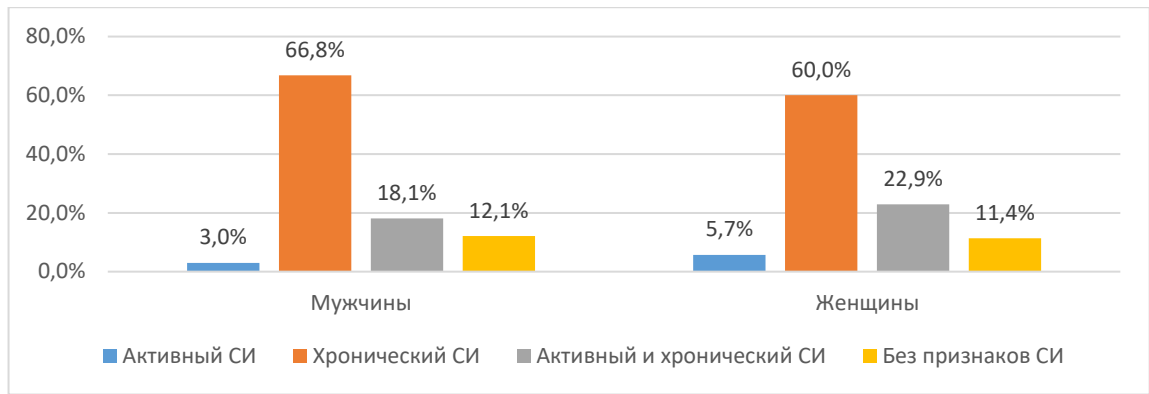


Рисунок 36 – Результаты МРТ КПС у мужчин (n = 33) и женщин (n = 35) через 2 года

Согласно результатам МРТ ПОП через 2 года (рис. 37) среди мужчин и женщин различий в исследуемых признаках выявлено не было.

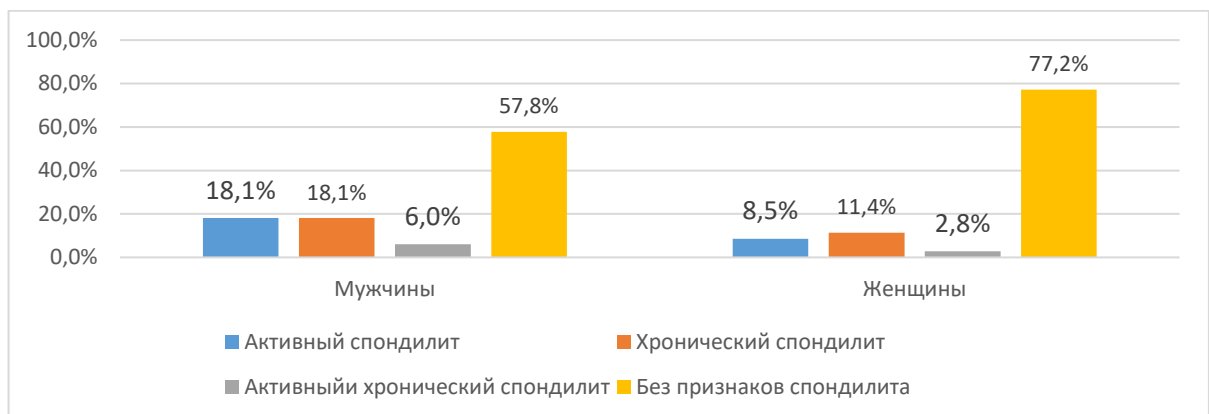


Рисунок 37 – Результаты МРТ ПОП у мужчин (n = 33) и женщин (n = 35) через 2 года

При сравнительном анализе клинических проявлений и данных инструментальных методов обследования у пациентов с ранним аксСПА в зависимости от пола выявлено, что женщины заболевают позже мужчин, а у последних выше носительство HLA B27, выше ссрСИ и СРБ. По данным МРТ КПС и ПОП как исходно, так и через 2 года не было найдено достоверных различий между мужчинами и женщинами, а прогрессирование из нр-аксСПА оказалось выше у мужчин, так как исходно

частота нр-аксСпА к АС была равна 1:3, у женщин 1:1,1. Через 2 года наблюдения частота у мужчин составила уже 1:9, в то время как у женщин 1:1,5.

3.3. Динамика изменений в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ за 2 года наблюдения

Проведен детальный анализ МРТ динамики изменений в КПС за 2 года у 68 пациентов с ранним аксСпА.

Пациентов с активными очагами воспаления в области КПС по данным МРТ исходно было 15 (рис. 38). Через 2 года у 6 (40%) больных активный СИ перешел в хронический, у 5 (33,4%) – помимо признаков активного СИ развился еще и хронический СИ. У 2 (13,3%) больных активный СИ купировался, а у двух (13,3%) он остался без изменений. Одиннадцать (73,3%) пациентов спродигрессировали по ссрСИ более чем на 1 стадию. Из них 5 (45,4%) больных спродигрессировали на 2 стадии и 6 (54,5%) больных – на 1 стадию.

Скорость прогрессирования рСИ у пациентов с активным СИ за 2 года наблюдения составила 0,5 балла/год.

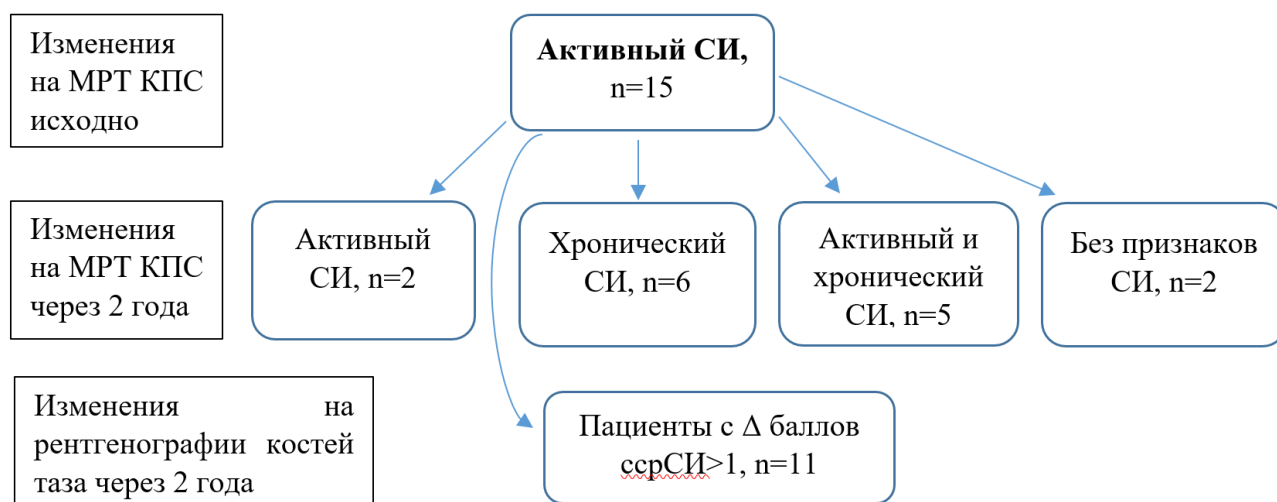


Рисунок 38 – Динамика активного СИ по данным МРТ КПС за 2 года

Исходно больных с хроническими очагами воспаления в области КПС по данным МРТ было 19 (рис. 39), из них у 1 (5,2%) – помимо хронического СИ появился активный СИ, а у остальных 18 (94,8%) изменений не было. У половины больных (52,6%) спустя 2 года произошел прогресс ссрСИ более чем на 1 стадию. Из них 4 (40%) пациента спродигрессировали на 1 стадию ссрСИ, 4 (40%) – на 2 стадии, 1 (10%) – на 4 стадии и 1 (10%) – на 7 стадий.

Скорость прогрессирования рСИ у больных с хроническим СИ за 2 года наблюдения составила 0,6 балла/год.

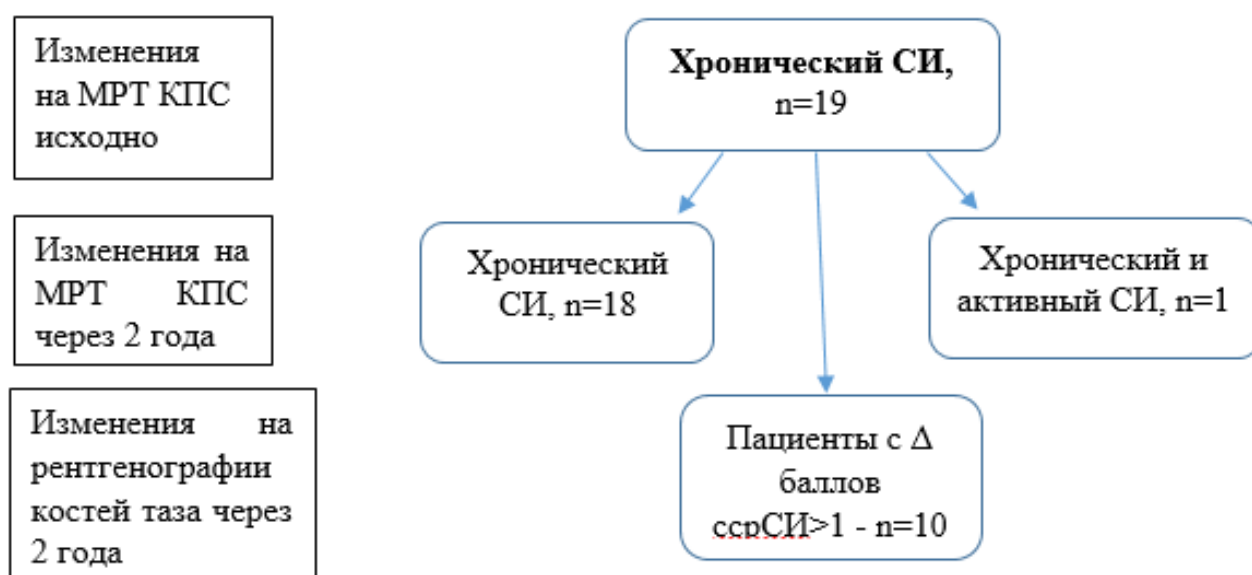


Рисунок 39 – Динамика хронического СИ по данным МРТ КПС за 2 года

Исходно по данным МРТ КПС больше всего было пациентов с сочетанием активных и хронических очагов воспаления в КПС – 24 (рис. 40). Из них спустя 2 года у 1 (4,1%) больного ушли признаки хронического СИ и остался только активный СИ, у 15 (62,5%) – купировался активный СИ и остался хронический СИ и у 8 (33,4%) – имевшиеся изменения остались без динамики. У 4 (16,6%) больных наблюдалось прогрессирование ссрСИ за 2 года наблюдения. У 2 (50%) пациентов было прогрессирование рСИ на 1 стадию и у 2 (50%) – на 2 стадии.

Скорость прогрессирования рСИ у больных с комбинированными очагами воспаления за 2 года наблюдения составила 0,2 балла/год.



Рисунок 40 – Динамика комбинированных очагов воспаления по данным МРТ КПС за 2 года

Исходно у 10 больных не было изменений на МРТ КПС (рис. 41). Через 2 года 6 (60%) пациентов остались без изменений в КПС по данным МРТ и у 4 (40%) – развился хронический СИ. Треть больных (30%) спродигрессировали по срСИ более чем на 1 стадию, из них 2 (66,6%) пациентов – на 2 стадии рСИ и 1 (33,4%) – на 3 стадии.

Скорость прогрессирования рСИ у больных без очагов воспаления за 2 года наблюдения составила 0,3 балла/год.

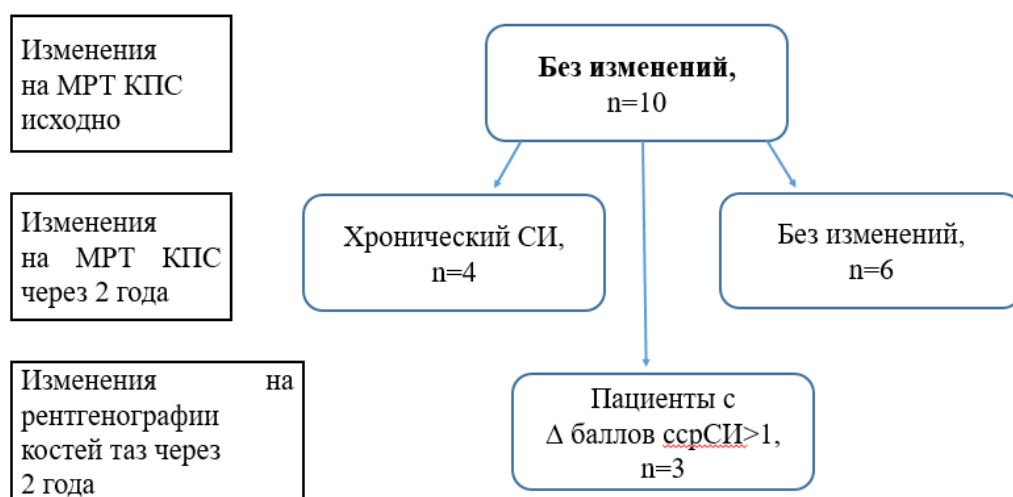


Рисунок 41 – Динамика МРТ КПС у пациентов без изменений за 2 года

Таким образом, больше всего пациентов спродигрессировали по ссрСИ с исходным активным СИ по данным МРТ КПС, а скорость прогрессирувания рСИ за 2 года наблюдения была выше у больных с хроническим СИ. Лучше купируется либо только активный СИ, либо только хронический СИ.

3.4. Сравнение двух стратегий клинического наблюдения за пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом: с постоянным приемом НПВП и в режиме «по требованию»

Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: группа № 1 – больные, которым был рекомендован прием НПВП регулярно в максимальных терапевтических дозах, и группа № 2 – в режиме «по требованию» в зависимости от наличия ВБС. Исходно АС имелся у 24 из 35 (68,5%) больных первой и у 16 из 33 (48,4%) пациентов второй группы ($p > 0,05$), нр-аксСпа, соответственно, у 11 (31,5%) и 17 (51,6%) ($p > 0,05$) (табл. 27). При включении группы пациентов, принимавших НПВП постоянно и «по требованию», не различались по уровню СРБ, СОЭ, индексу ASDAS СРБ и индексу BASFI, но индекс BASDAI был выше в первой группе ($p < 0,05$). Количество больных с высокой активностью согласно индексам ASDAS СРБ $\geq 2,1$ и BASDAI > 4 не различались между группами, в то время как пациентов в ремиссии по ASDAS СРБ исходно было больше в группе № 2 ($p < 0,05$). Количество больных с активным СИ по данным МРТ и степень его выраженности (счет LEEDS) достоверно не различались в обеих группах.

Таблица 27 – Исходная характеристика больных с регулярным приемом НПВП (группа № 1) и в режиме «по требованию» (группа № 2)

Клинические параметры	Группа № 1 (n = 35)	Группа № 2 (n = 33)	p
АС, n	24 (68,5%)	16 (48,4%)	0,946
Нр-аксСпа, n	11 (31,5%)	17 (51,6%)	0,934

Продолжение таблицы 27

Клинические параметры	Группа № 1 (n = 35)	Группа № 2 (n = 33)	p
СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	5,3 [1,7; 22,6]	4,8 [1,0; 20,0]	0,519
СОЭ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	13,0 [6,0; 24,0]	8,0 [5,0; 14,0]	0,256
ASDAS СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,5 [1,6; 3,6]	2,3 [1,3; 2,9]	0,246
ASDAS СРБ \geq 2,1, n, %	22 (62,8%)	19 (57,5%)	0,647
Ремиссия по ASDAS СРБ $<$ 1,3	3 (8,5%)	8 (24,4%)	0,000*
BASDAI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,4 [2,6; 5,2]	2,6 [1,5; 4,4]	0,035*
BASDAI $>$ 4, n, %	19 (54,2%)	11 (33,3%)	0,081
BASFI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,5 [0,5; 2,5]	0,5 [0,2; 2,0]	0,114
Активный СИ по данным МРТ, n	24 (68,5%)	15 (45,4%)	0,556
LEEDS, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1 [0; 3,0]	0 [0; 1,0]	0,106

*Различия достоверны

Через 2 года наблюдения количество больных АС в первой группе составило 29, во второй – 22 (табл. 28). Таким образом, в первой группе 5 из 11 (45,4%), а во второй – 6 из 17 (35,3%) ($p > 0,05$) пациентов из нр-аксСпА перешли в группу АС, т.е. у них развился достоверный СИ, подтвержденный рентгенографически. Через 2 года больные по уровню СРБ, СОЭ, индексам ASDAS СРБ и BASDAI практически не различались в обеих группах, тогда как индекс BASFI был несколько выше в первой группе ($p < 0,05$). В группе № 1 количество пациентов с высокой активностью болезни согласно индексам ASDAS СРБ ($\geq 2,1$) и BASDAI (> 4) достоверно снизилось, в группе № 2 – также уменьшилось, однако не достоверно. Ремиссию по ASDAS СРБ в первой группе ко второму году удалось достичь почти у половины больных, во второй группе – чуть более чем у 30% пациентов. Количество больных с МРТ признаками активного СИ в обеих

группах достоверно снизилось ($p < 0,05$), но различий по этому показателю между группами не выявлено. Индекс НПВП был достоверно ниже во второй группе.

Таблица 28 – Характеристика больных с регулярным приемом НПВП (группа № 1) и в режиме «по требованию» (группа № 2) через 2 года наблюдения

Клинические параметры	Группа №1 (n = 35)	Группа № 2 (n = 33)	p
АС, n	29 (82,8%)	22 (66,6%)	0,106
Нр-аксСпа, n	6 (17,2%)	11 (33,4%)	0,126
СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,1 [0,7; 11,3]	1,5 [1,0; 5,7]	0,499
СОЭ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	9,0 [4,0; 18,0]	5,0 [4,0; 15,0]	0,314
ASDAS СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	1,5 [0,9; 2,5]	1,6 [0,8; 2,1]	0,636
ASDAS СРБ \geq 2,1, n, %	13 (37,1%)	10 (30,3%)	0,541
Ремиссия по ASDAS СРБ $<$ 1,3, n,%	17 (48,5%)	11 (33,3%)	0,208
BASDAI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	2,2 [1,2; 3,6]	1,6 [0,9; 2,6]	0,177
BASDAI $>$ 4, n, %	7 (20,0%)	5 (15,1%)	0,588
BASFI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0,6 [0,3; 2,5]	0,1 [0; 0,5]	0,000*
Активный СИ по данным МРТ, n	10 (28,5%)	7 (21,2%)	0,503
LEEDS, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0,559
Индекс НПВП, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	100,0 [57,1; 100]	28,5 [14,2; 75,0]	0,000*

* Различия достоверны

При сравнении критериев улучшения на втором году наблюдения (рис. 42) у группы № 2 выявлено большее количество пациентов, удовлетворяющих критериям ASAS 40 ($p < 0,05$). Критерию ASAS 20 удовлетворили практически 70% больных, критерию BASDAI 50 – около половины пациентов в обеих группах.

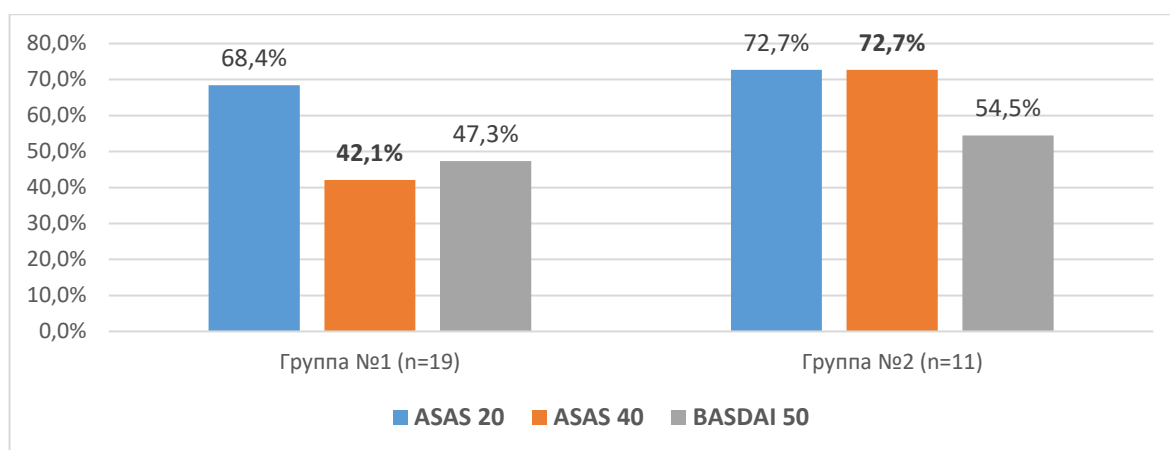


Рисунок 42 – Критерии улучшения спустя 2 года наблюдения у пациентов с исходным BASDAI > 4

При анализе нежелательных явлений на фоне приема НПВП через 2 года наблюдения со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов зарегистрировано не было, со стороны желудочно-кишечного тракта у 2 больных группы № 1 и у 1 больного группы № 2 были выявлены эрозивные поражения желудка и рекомендовано гастропротективное лечение.

В группе постоянного приема НПВП после 2 лет наблюдения медиана стадии ссрСИ не изменилась и осталась равна 4,0 баллам, в группе приема НПВП «по требованию» данный показатель достоверно увеличился с 3,0 до 4,0 баллов (табл. 29). Скорость прогрессирования рСИ за 2 года наблюдения в группе № 1 составила 0 баллов/год, в группе № 2 – 0,5 баллов/год.

Таблица 29 – Прогрессирование рентгенологических изменений КПС за 2 года, Ме [25-й; 75-й перцентиль]

	ссрСИ		p
	Исходно	Через 2 года	
Группа № 1 (n = 35)	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 6,0]	0,132
Группа № 2 (n = 33)	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,044*

*Различия достоверны

Пациент П., 28 лет (амбулаторная карта № 153216)

Наблюдается в НИИР с 2013 г. Из анамнеза известно, что болеет с 26-летнего возраста. Дебют болезни – с боли воспалительного ритма в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, далее – присоединение боли в области тазобедренных суставов. Самостоятельно принимал мелоксикам по 15 мг/сут. в течение 6 месяцев с положительным эффектом, далее эффект от препарата был утерян. Включен в исследование в 2013 г. в возрасте 26 лет с жалобами на боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника. При осмотре: кожа, видимые слизистые чистые, по органам и системам без особенностей, периферических артритов и энтезитов нет, ротация ШОП по 70° в обе стороны, расстояние «козелок»-стена – 10 см, дыхательная экскурсия – 3 см, модифицированный тест Шобера – 5 см, боковые наклоны в ПОП – по 20 см в обе стороны, расстояние между лодыжками – 110 см, BASDAI – 4,5; ASDAS СРБ – 1,4; BASFI – 1,4. Исходно по данным рентгенографии костей таза (рис. 43) двусторонний СИ (слева – II ст. справа – II ст.); по данным МРТ КПС выявлен двусторонний СИ (счет LEEDS – 7 баллов), хронический СИ – слева; в анализах крови СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 3,4 мг/л.

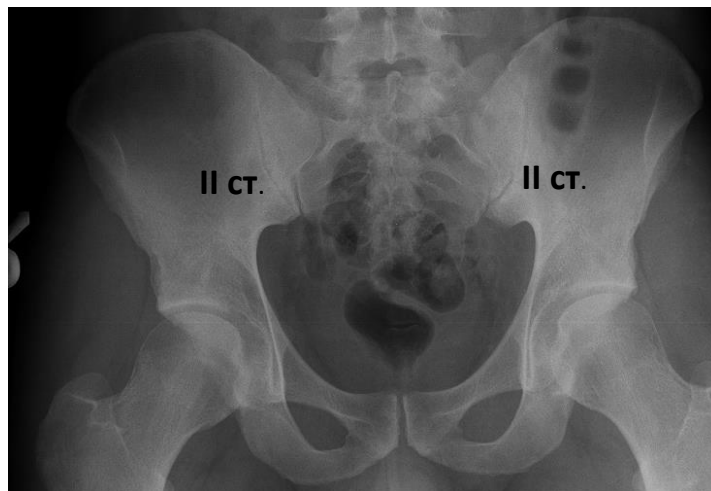


Рисунок 43 – Рентгенография таза у пациента П. на момент включения в исследование

Установлен диагноз «анкилозирующий спондилит, HLA B27 позитивный, развернутая стадия, активность высокая. ФН I», рекомендована терапия НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут.) в регулярном режиме. Через 1 год наблюдения объективно позвоночные индексы в норме, BASDAI – 0,6; ASDAS СРБ – 1,2; BASFI – 0,3. По данным инструментального обследования: рентгенография костей таза – двусторонний СИ (слева – II ст. справа – II ст.); по данным МРТ КПС признаков активного СИ нет, имеются признаки хронического двустороннего СИ; СОЭ – 10 мм/ч; СРБ – 5,0 мг/л. Диагноз прежний, активность заболевания минимальная. Пациент продолжал принимать НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут.) регулярно под контролем ревматолога, индекс НПВП каждые 3 месяца составлял 100 баллов. Через 2 года при осмотре ротация ШОП справа 60°, остальные отделы позвоночника без ограничений подвижности, BASDAI – 1,2; ASDAS СРБ – 1,1; BASFI – 0,1. По данным рентгенографии костей таза (рис. 44) рентгенологического прогрессирования СИ выявлено не было – двусторонний СИ (слева – II ст. справа – II ст.); по данным МРТ КПС признаков активного СИ по-прежнему нет, признаки хронического двустороннего СИ; СОЭ – 4,0 мм/ч, СРБ – 5,0 мг/л.

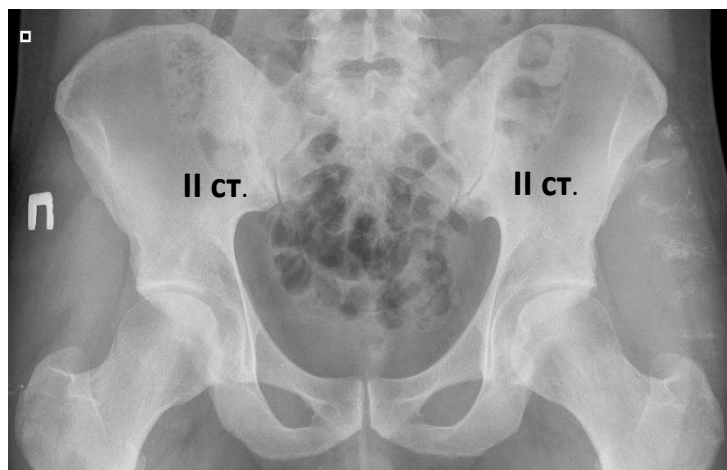


Рисунок 44 – Рентгенография таза у пациента П. на втором году исследования

Таким образом, на втором году наблюдения диагноз у пациента прежний, СИ не прогрессировал, активность минимальная, индекс НПВП каждые 3 месяца составлял 100 баллов и рекомендовано продолжить прием эторикоксиба 90 мг/сут. регулярно под контролем ревматолога.

Клинический пример 2 демонстрирует пациента с ранним аксСпА без прогрессирования рСИ за 2 года наблюдения и купирование выраженного активного СИ по данным МРТ на фоне приема НПВП в регулярном режиме.

Клинический пример 3

Пациент В., 37 лет (амбулаторная карта № 7911/13)

В НИИР наблюдается с 2014 г. с 35 лет. Из анамнеза известно, что болен с 32 лет. Заболевание началось с боли воспалительного ритма в нижней части спины. Самостоятельно лечился НПВП местно с кратковременным эффектом. В 2013 г. обратился в НИИР, заподозрен диагноз АС. Включен в исследование в 2014 г. с жалобами на воспалительную боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике до 1 часа. При осмотре ротация ШОП – по 75° в обе стороны, расстояние «козелок-стена» – 12 см, ЭГК – 5 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в ПОП – по 17 см в обе стороны, расстояние между лодыжками – 106 см, BASDAI – 4,1, ASDAS СРБ – 1,7, BASFI – 3,2. По данным рентгенографии костей таза (рис. 45) выявлен двусторонний СИ (справа – I ст., слева – I ст.) и признаки двустороннего хронического СИ по данным МРТ.

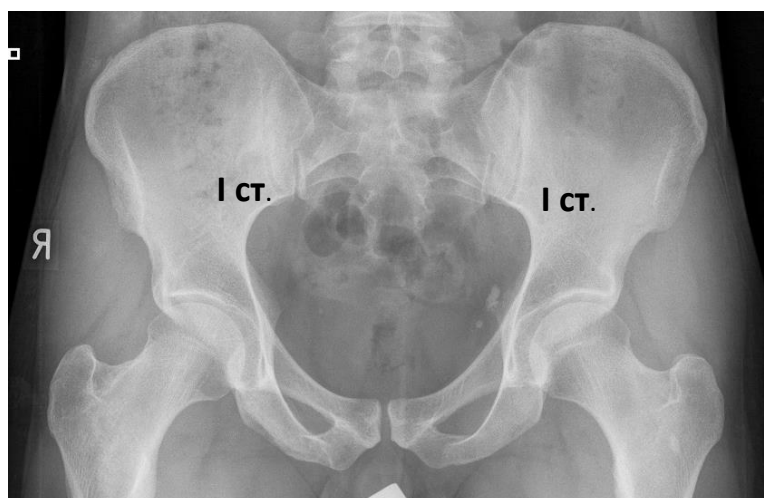


Рисунок 45 – Рентгенография таза пациента В. на момент включения в исследование

В анализах крови СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,3 мг/л. Установлен диагноз «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, HLA B27 позитивный, двусторонний сакроилиит I ст. по Kellgren, умеренная активность. ФН I». Больному был рекомендован прием целекоксиба 400 мг/сут. в режиме «по требованию» в зависимости от наличия боли в спине. Через 1 год наблюдения *status localis* и инструментальные данные остались без изменений, BASDAI – 1,6, ASDAS СРБ – 0,6, BASFI – 0, СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,2 мг/л, диагноз остался прежним, индекс НПВП за период наблюдения составил 9,5 баллов. Рекомендовано дальнейшее лечение НПВП в режиме «по требованию». Спустя 2 года наблюдения, несмотря на ремиссию по ASDAS, отсутствие изменений в объективном статусе, по данным рентгенографии костей таза (рис. 46) выявлен двусторонний СИ (слева – II ст. справа – II ст.) и сужение щелей ТБС (BASRI hip слева – I ст., справа – I ст.); двусторонний хронический СИ по данным МРТ КПС; СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,02 мг/л.

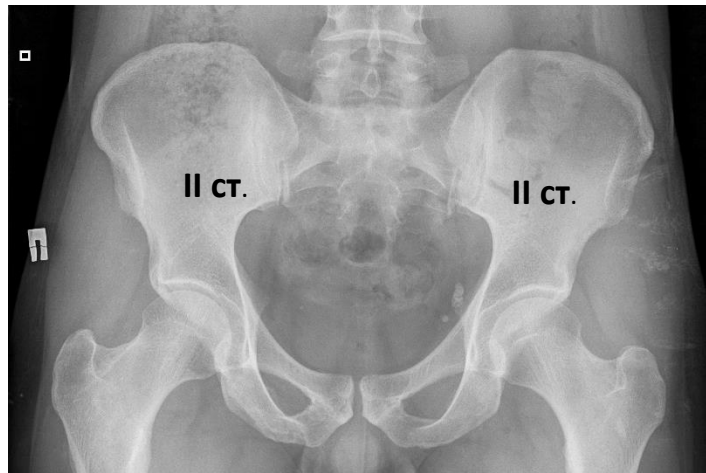


Рисунок 46 – Рентгенография таза пациента В. через 2 года наблюдения

Диагноз переформулирован: «анкилозирующий спондилит, HLA B27 позитивный, развернутая стадия, активность минимальная. ФН I», индекс НПВП (целекоксиб 400 мг/сут.) за данный год составил 10,7 баллов, скорость прогрессирования рСИ – 1 балл/год.

Клинический пример 3 демонстрирует прогрессирование рСИ (Δ баллов рСИ – 2 балла, скорость прогрессирования рСИ – 1 балл/год) у пациента с ранним аксСпА на фоне приема НПВП в режиме «по требованию».

Таким образом, пациенты в группе приема НПВП в режиме «по требованию» спроргрессировали по ссрСИ больше, чем группа постоянного приема НПВП, хотя ремиссии и улучшения ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50 через 2 года наблюдения достигли пациенты обеих групп.

3.5. Тестирование программы дистанционного контроля активности заболевания у пациентов с аксиальным спондилоартритом с помощью мобильного приложения «ASpine»

В тестировании программы дистанционного контроля активности заболевания у пациентов с аксСпА с помощью мобильного приложения «ASpine» приняли участие 35 больных. Из них 7 (20%) пациентов заполняли опросники BASDAI, BASFI еженедельно, 23 (65,7%) – в среднем 1 раз в месяц, 5 (14,2%) – 1 раз в 2–3 месяца. У последних 5 больных активность заболевания была низкой, согласно индексу BASDAI и острофазовым показателям воспаления с момента регистрации в приложении и по настоящее время, чем и обусловлено более редкое заполнение опросников. Трое (8,5%) пациентов вносили результаты определения острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) 1 раз в 3 месяца, 8 (22,8%) – 1 раз в 6 месяцев, 24 (14,2%) – 1 раз в 12 месяцев. Медиана значений СОЭ исходно и через 12 месяцев наблюдения у больных была 6,2 и 5,0 соответственно ($p > 0,05$), медиана значений СРБ – 3,6 и 3,0 соответственно ($p > 0,05$). Низкий процент заполнения графы анализов крови обусловлен низкой активностью болезни пациентов, в связи с чем не требовалось частого контроля анализов. За 12 месяцев наблюдения только 3 (8,5%) пациента уведомили врача о новых симптомах, как впервые возникший артрит, энтезиты и усиление болей воспалительного ритма в позвоночнике, в связи с чем была осуществлена консультация и проведена коррекция терапии лечащим врачом. У 1 (2,8%) больного возникла неблагоприятная реакция в виде повышения

артериального давления (АД) до 160/100 мм.рт.ст. на фоне введения ГИБП, врачом была рекомендована консультация кардиолога и ведение дневника АД, частоты сердечных сокращений ежедневно. Кардиологом был установлен диагноз «артериальная гипертензия 1 ст., 1 ст., риск ССО 2», была назначена гипотензивная терапия, даны рекомендации, после чего уровень АД нормализовался, при последующих введениях ГИБП повышения АД зарегистрировано не было.

Среднее значение индекса BASDAI на момент включения и после 12 месяцев наблюдения составляет $3,3 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 1,7$ ($p > 0,5$). Среднее значение индекса BASFI – $1,6 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,2$ соответственно ($p > 0,5$).

Анализ состояния здоровья 35 пациентов врачом занимает около 1 минуты ежедневно при отсутствии уведомлений об ухудшении состояния здоровья больных. Анализ и решение одного случая уведомления пациентом о возникновении какого-либо симптома или неблагоприятной реакции в среднем продолжается 5–8 минут. Таким образом, при пятидневной рабочей неделе за 12 месяцев наблюдение на мониторинг состояния здоровья 35 пациентов у одного врача ушло около 5 часов, что соответствует в среднем 30 минутам в месяц и 1 минуте в день.

Клинический пример 4

Пациентка Д., 33 года (амбулаторная карта № 10064/16)

Наблюдается в НИИР с 2016 г. Из анамнеза известно, что впервые боль в поясничном отделе позвоночника возникла в возрасте 32 лет, самостоятельно принимала различные НПВП с кратковременным эффектом. В мае 2016 г. впервые обратилась в НИИР и была включена в исследование с жалобами на боль воспалительного ритма в грудном, поясничном отделах позвоночника, на боль, припухание правого голеностопного сустава. Объективно: ограничений подвижности позвоночника выявлено не было, артрит правого голеностопного сустава, энтезит ахиллова сухожилия, BASDAI – 5,9, ASDAS СРБ – 3,6, BASFI – 2,6. При обследовании по данным рентгенографии прицельного снимка КПС выявлен двусторонний сакроилиит 2 ст. по Kellgren (рис. 47), двусторонний коксит по

данным УЗИ ТБС, признаки хронического СИ слева по данным МРТ. В анализах крови СОЭ – 17 мм/ч, СРБ – 15,3 мг/л.

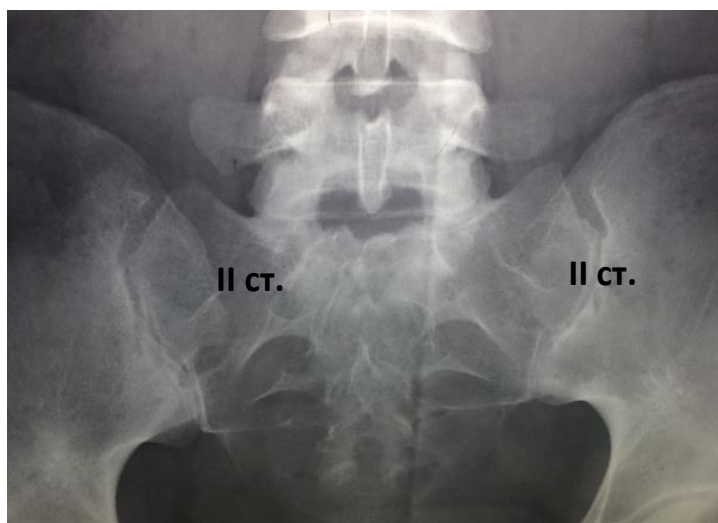


Рисунок 47 – Прицельный рентген-снимок КПС пациентки Д.
на момент включения в исследование

Пациентке был установлен диагноз «анкилозирующий спондилит, HLA B27 позитивный, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (артриты, энтезиты, коксит), высокой активности. ФН I», назначено лечение эторикоксиб 90 мг/сут., сульфасалазин 2 г/сут. Далее больная была зарегистрирована в мобильном приложении для пациентов с аксСпА «ASpine» и закреплена за лечащим врачом в данной системе (рис. 48).

Рисунок 48 – Интерфейс пользователя с основной информацией

Пациентка регулярно заполняла в системе опросники BASDAI, BASFI, вносила данные лабораторных анализов крови. Однократно в приложении отмечала усиление боли воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем врачом было рекомендовано сменить НПВП на целекоксиб 400 мг/сут. с положительным эффектом. Больная также отмечала удобство в пользовании мобильного приложения, удобство хранения результатов анализов, опросников в мобильном телефоне и возможность связываться с лечащим врачом ревматологом дистанционно. Спустя 1 год наблюдения у пациентки объективно ограничений подвижности позвоночника выявлено не было, артритов, энтезитов также не было, BASDAI – 2,8, ASDAS CRP – 1,4, BASFI – 2,0. По данным рентгенографии костей таза прогрессирования рСИ выявлено не было (двусторонний СИ 2 ст. по Kellgren) (рис. 49), по данным МРТ хронический СИ слева, по данным УЗИ признаков коксита выявлено не было, в анализах крови СОЭ – 15,0 мм/ч, CRP – 4,2 мг/л.

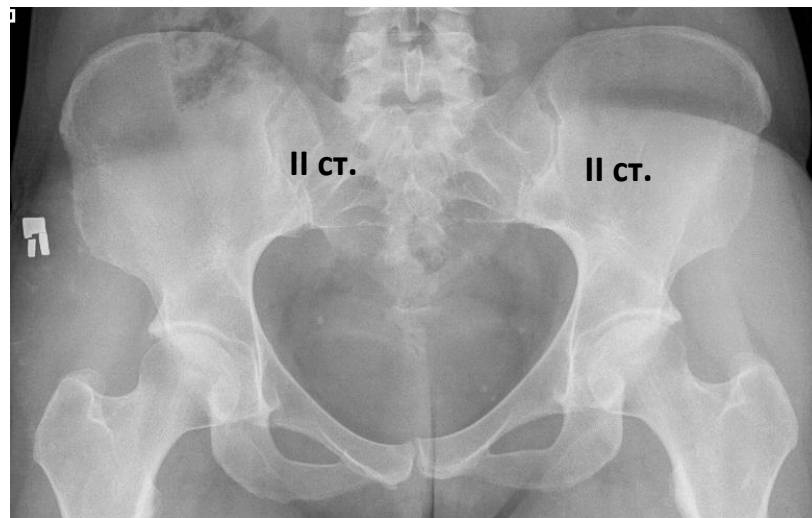


Рисунок 49. Рентгенография костей таза пациентки Д. через 1 год наблюдения

Рекомендовано дальнейшее наблюдение в рамках мобильного приложения «ASpine».

Клинический пример 4 демонстрирует пример использования пациентом мобильного приложения «ASpine».

Таким образом, мобильное приложения для пациентов с аксСПА «ASpine» демонстрирует удобство при использовании как больными, так и врачами ревматологами, а также эффективность в качестве регулярного самоконтроля и своевременного обращения к лечащему врачу.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

КоРСАр – первая и единственная когорта в России, целью которой является изучение клинических проявлений, эволюции и апробации стратегий ведения пациентов с ранним аксСпА. Проспективное наблюдение за больными с ранним аксСпА позволяет глубже понять механизмы развития болезни, предикторы прогрессирования и возможности влияния своевременной адекватной терапии на предотвращение необратимых структурных повреждений и повышение качества жизни пациентов как в настоящем, так и будущем.

Пациенты КоРСАр имели средний возраст 28 лет при длительности заболевания в среднем около 2 лет. Соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым, и большинство (87%) больных являлись носителями гена HLA-B27. Практически у всех пациентов (94%) заболевание началось с ВБС, которая на момент включения в исследование в основном локализовалась в области КПС и ПОП. Среди внеаксиальных симптомов чаще встречались энтезиты (40%) и несколько реже (26%) периферические олиго- и моноартриты. По-видимому, ввиду небольшой продолжительности болезни внесуставные проявления были нехарактерными проявлениями заболевания – увеиты имели 9,6% больных, а псориаз – 3%. Средние значения лабораторных показателей активности болезни и индекса BASDAI были в пределах нормальных значений. В то же время у 47% больных СРБ был > 5 мг/л, а среднее значение ASDAS СРБ соответствовало высокой активности заболевания. В связи с небольшим сроком заболевания функциональный статус у пациентов с ранним аксСпА был в границах нормальных значений.

При сравнении КоРСАр с другими когортами раннего СпА наиболее схожей оказалась немецкая GESPIC [106], в которой проводился анализ пациентов, удовлетворяющих критериям аксСпА (ASAS, 2009 г.) с длительностью заболевания менее 5 лет. Когорты Herne [67, 68] и SCQM [39] не учитывали продолжительность аксиальной симптоматики, хотя также включали больных с аксСпА (ASAS, 2009 г.). Французское исследование DESIRE [83] и нидерландское SPACE [130] при включении пациентов ориентировались на наличие ВБС длительностью ме-

нее 3 лет. По основным клиническим проявлениям и инструментальным данным больные ранним аксСпА российской когорты КоРСар не отличались от больных западных когорт.

Однако согласно данному исследованию соотношение пациентов с АС и нр-аксСпА отличается от данных зарубежных когорт (рис. 50). Исходно количество больных с АС из 164 пациентов когорты достоверно не отличалось от количества больных с нр-аксСпА, хотя и было несколько выше (57% и 43% соответственно, $p < 0,05$). В когорте GESPIC [106] было почти в 2 раза больше пациентов с нр-аксСпА (65%), чем с АС (35%). В других западных когортных исследованиях раннего аксСпА (Herne [67, 68], SPACE [130], DESIR [83]) с продолжительностью симптомов болезни менее 2 и 3 лет доля нр-аксСпА составила от 58% (Herne cohort) до 80% (SPACE cohort). В когортах с длительностью аксиальной симптоматики менее 3 лет превалирование нр-аксСпА может быть объяснено небольшой длительностью заболевания, так как формирование структурных изменений в КПС происходит постепенно и может продолжаться многие годы.

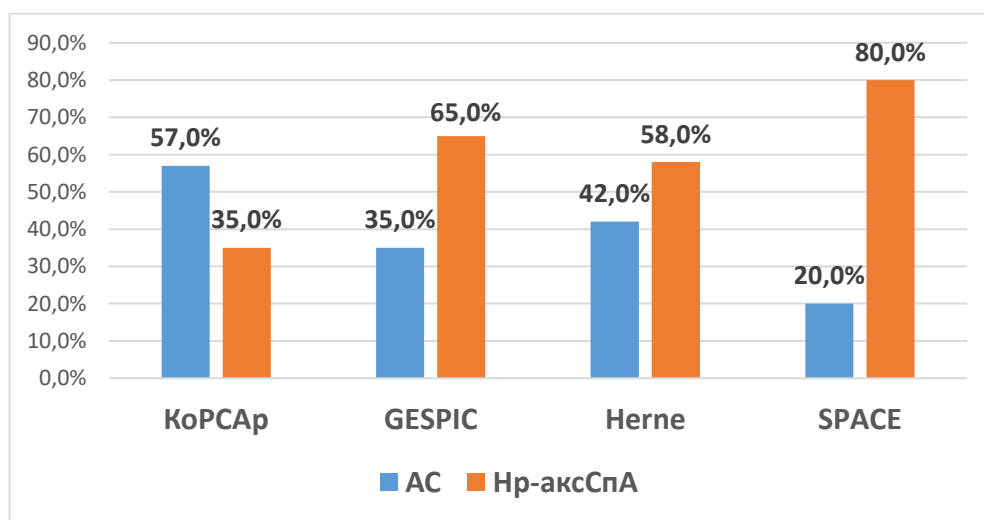


Рисунок 50 – Распределение пациентов с АС и нр-аксСпА в когортах раннего аксСпА

В нашем исследовании длительность болезни у пациентов с АС (26 мес.) была на полгода дольше, чем у группы нр-аксСпА (19 мес.), в то время как в немецкой, нидерландской и французской когортах различий по данному показателю не было.

телю не выявлялось. Преобладание мужчин в группе АС в нашем исследовании совпадает с данными зарубежных когорт. Стоит отметить, что повышенный уровень СРБ и BASFI отмечался у пациентов с АС по сравнению с больными с нр-аксСпА в исследованиях GESPIC, Herne и SCQM [39]. С нашей точки зрения, важную роль в подавлении активности заболевания и, как следствие, в сохранении функционального статуса играет своевременно подобранная адекватная терапия. В данном исследовании пациентам как с АС, так и с нр-аксСпА при первичном амбулаторном приеме врач-ревматолог своевременно назначал НПВП в максимальных терапевтических дозах.

У пациентов когорты КоРСАр на МРТ КПС чаще всего выявляли комбинированные очаги воспаления (34,1%) и хронические (32,9%), реже – активный остеит (19,5%). Согласно аналогичному исследованию итальянской группы пациентов когорты SPACE у 56,7% больных при МРТ КПС были выявлены активные очаги воспаления (с или без хронических), у 36,7% – структурные изменения (с или без активных очагов), куда входит и жировая перестройка костной ткани [73]. При сравнении данных результатов с полученными в нашей работе – общая частота активного СИ (с или без хронического) сопоставима, а общая частота хронических очагов (с или без активных) в КПС была выше в когорте КоРСАр – 67,0%. Также у больных КоРСАр с длительностью заболевания до 1 года чаще встречались признаки активного СИ по данным МРТ, чем у больных с большей продолжительностью болезни. В исследование когорты SPACE [73] включались пациенты с длительностью заболевания менее 2 лет, в то время как в КоРСАр – менее 5 лет, это может и обуславливать большую частоту хронического СИ.

При сравнении пациентов КоРСАр с АС и нр-аксСпА на момент включения в исследование было отмечено, что у больных с АС чаще выявляли при МРТ КПС активный СИ и комбинированные очаги воспаления, а при нр-аксСпА значительно чаще встречались больные без воспалительных изменений. По данным МРТ ПОП большинство больных в обеих группах воспалительных изменений в позвоночнике не имели. У пациентов с АС чаще выявлялись очаги хронического спондилита. Данные различия в настоящее время объяснить трудно, но, возможно,

ввиду уже более продвинутого рСИ у больных АС более активно протекают воспалительные процессы в аксиальном скелете [34].

При сравнительном анализе пациентов с АС и нр-аксСпА через 2 года оказалось, что мужчин было больше как исходно, так и в конце периода наблюдения среди больных АС, чем среди нр-аксСпА. Такие показатели активности болезни, как СОЭ и количество больных с периферическими артритами, стали чаще встречаться среди больных с нр-аксСпА через 2 года. Изменения в КПС, выявленные по МРТ, при АС и нр-аксСпА по частоте между собой существенно не отличались, кроме комбинированных очагов воспаления, которых было больше исходно у пациентов с АС, и хронического спондилита, которого стало больше через 2 года также у больных этой группы.

Исходя из полученных результатов нашего исследования по сопоставимости клинических проявлений (наличию периферических артритов и энтезитов), активности заболевания (согласно индексам BASDAI, ASDAS СРБ, лабораторным показателям СРБ, СОЭ), динамике изменений на МРТ КПС и ПОП, функционального статуса (индекс BASFI) пациентов с АС и нр-аксСпА исходно и через 2 года, можно утверждать, что больные с нр-аксСпА соответствуют начальной стадии АС. В связи с этим представляется целесообразным раннее назначение адекватного лечения для контроля активности болезни и сохранения функционального статуса пациентов, что приводит к улучшению качества жизни больных и, возможно, торможению прогрессирования болезни.

Что касается активности болезни, то за 2 года наблюдения за пациентами с ранним аксСпА показатели данного параметра снизились. Так, спустя 2 года минимальной активности болезни по ASDAS удалось достичь у 41% пациентов, а частичной ремиссии ASAS – у 44% больных. Более половины больных с исходной высокой активностью болезни достигли и сохранили улучшения ASAS20, ASAS40, BASDAI50 ко второму году наблюдения. Пациенты, которым в период наблюдения назначили ГИБП (20,5%), исходно имели более высокие показатели воспалительной активности (СРБ, СОЭ, индексы ASDAS СРБ, BASDAI), чем пациенты, которым не потребовался данный вид лечения.

В первые годы заболевания прогрессирование аксСпА начинается с остеосклероза и развития эрозирования КПС, которые определяют стадию СИ при рентгенографии костей таза. В то же время эти рентгенографические симптомы слабо выражены в остальных отделах позвоночника. Поэтому в классификационные критерии как аксСпА, так и АС, кроме КПС, другие рентгенографические признаки поражения разных отделов позвоночника не входят.

В данном исследовании мы впервые в России ввели методику подсчета ссрСИ и скорости прогрессирования рСИ, позволяющую следить за прогрессированием заболевания у пациентов с ранним аксСпА. Существующие на данный момент методики определения прогрессирования больных с аксСпА – mSASSS и BASRI – spine опираются на наличие структурных повреждений, в первую очередь синдесмофитов в позвоночнике, не затрагивая изменений в КПС. А как уже известно, первые рентгенологически выявляемые признаки патологии аксиального скелета появляются в КПС и только затем постепенно развиваются в вышележащих отделах позвоночника. Учитывая это, вышеописанные индексы не применимы у пациентов нр-аксСпА и с ранней стадией АС.

Как оказалось, предложенная методика подсчета ссрСИ легко выполнима в реальной клинической практике, не приводит к дополнительной лучевой нагрузке пациента и экономически более целесообразна, так как для диагностики аксСпА в любой ситуации необходимо делать обзорный снимок таза и повторять его в динамике. Она позволяет следить за прогрессированием на ранних стадиях заболевания, когда у пациентов еще не появились рентгенографические признаки поражения позвоночника, такие как синдесмофиты.

Результаты нашего исследования показали, что у большинства больных, практически у 60%, за два года наблюдения прогрессирования заболевания не было выявлено. В то же время имеется небольшая группа больных, у которых наблюдалось значительное прогрессирование сакроилиита на 2–3 стадии с обеих сторон за отмеченный период времени. Во время нашего исследования выявлено, что прогрессирование рентгенологического повреждения КПС, имея в среднем большую скорость в начале болезни, постепенно замедляется по истечении не-

скольких лет. Причина этого явления в настоящее время остается невыясненной, хотя можно предположить, что своевременно начатая терапия и постоянный контроль за активностью болезни, которые проводились больным нашей когорты, сыграли в этом процессе не последнюю роль.

При анализе 68 пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, исходно 28 (41,2%) пациентов соответствовали диагнозу нр-аксСпА, а через 2 года их стало 17 (25,0%), т.е. 11 (39%) больных с нр-аксСпА спродигрессировали до АС. Данная цифра довольно высокая в сравнении с зарубежными исследованиями: по данным Samraio-Barros и соавт. таких больных было 10% за 2 года [107] и 24,3% за промежуток времени от 5 до 10 лет [108]. Согласно результатам, полученным на ранней когорте аксСпА – GESPIC, за 2 года наблюдения спродигрессировавших пациентов из нр-аксСпА до АС было 11,6% [93]. Данную разницу объяснить сложно, но, с одной стороны, при определении стадии рСИ играет важную роль субъективное мнение независимых специалистов рентгенологов, участвовавших в исследовании. С другой – критерии включения, например, в исследовании Samraio-Barros и соавт. ориентировались на наличие ВБС, которая не является единственным критерием аксСпА. Что касается немецкой когорты – возможно, врачи в большей степени включали в исследование больных согласно клинической ветви классификационных критериев аксСпА, где наличие визуализационного СИ не нужно. Хотя классификационные критерии для аксСпА, введенные ASAS, обладают относительно высокой специфичностью и чувствительностью, клиническая ветвь, по нашему мнению, весьма противоречива, так как антиген В27 определяется и у здоровых людей, а остальные клинические симптомы могут быть проявлениями и периферического СпА или даже не иметь ничего общего со СпА.

Пациенты когорты КорСАр, спродигрессировавшие из нр-аксСпА в АС, не отличались по клиническим проявлениям и активности заболевания от больных без спродигрессирования. По данным МРТ КПС среди пациентов, спродигрессировавших из нр-аксСпА в АС, исходно было больше больных с хроническим СИ, а также была выше скорость спродигрессирования рСИ.

При анализе группы пациентов с прогрессирующим по ссрСИ по данным МРТ было больше исходно пациентов с активным СИ. Основные клинические параметры у больных с прогрессирующим рСИ и без не различались в динамике. Индекс НПВП в группе без прогрессирования рСИ был относительно выше, чем в группе с прогрессирующим рСИ. Это говорит о возможной протективной роли НПВП на структуру КПС при раннем аксСпА.

При сравнительном анализе клинических проявлений и данных инструментальных методов обследования у пациентов с ранним аксСпА в зависимости от пола выявлено, что женщины заболевают позже мужчин, а у последних выше носительство HLA B27, выше ссрСИ и СРБ. По данным МРТ КПС и ПОП как исходно, так и через 2 года мужчины и женщины были сопоставимыми между собой, а частота прогрессирования из нр-аксСпА оказалась выше среди мужчин, так как исходно соотношение нр-аксСпА к АС было равным 1:3, а у женщин – 1:1,1. Через 2 года наблюдения это соотношение у мужчин составило уже 1:9, в то время как у женщин – 1:1,5.

Немаловажное значение имеет определение предикторов рентгенологического прогрессирования в аксиальном скелете у пациентов с аксСпА. В России еще не проводился анализ наиболее тесно связанных симптомов раннего аксСпА. В нашем исследовании мы использовали кластерный анализ, благодаря которому выявили наиболее близкие группы проявлений аксСпА: параметры активности болезни, HLA B27 и данные структурных изменений в КПС.

Анализ, проведенный для выявления предикторов прогрессирования поражения КПС, не выявил его связи с основными клиническими параметрами болезни. Однако была обнаружена связь с имевшимся в начале исследования острым воспалением по данным МРТ в этих суставах, которое в большинстве случаев через 2 года перешло в очаги хронического воспаления и в рентгенологически выявляемое прогрессирование патологического процесса в КПС.

Согласно литературным данным, у 20% – 30% пациентов с аксСпА, имевших остейт КПС, спустя 2–3 года развивался рентгенологически достоверный СИ [31, 86]. По результатам исследования раннего аксСпА с длительностью ВБС ме-

нее 2 лет у 77% больных, которые спродигрессировали из нр-аксСпА до АС, исходно были выявлены активные очаги воспаления КПС на МРТ, а у 62% пациентов с исходным активным СИ по данным МРТ через 7,7 лет развился достоверный рСИ [93]. Также, по исследованиям китайских авторов, 87% больных с активным СИ по данным МРТ развили рСИ за 5–10 лет, в то время как у пациентов без МРТ изменений в КПС это число составило 30% [54]. Данные результаты сопоставимы с нашими: у 73% пациентов с прогрессирующим ссрСИ исходно был активный СИ, выявленный с помощью МРТ, и всего 33% больных спродигрессировали без исходного воспаления в КПС. Хотя, конечно, нельзя исключить, что острое воспаление развилось после включения пациентов в исследование, вследствие чего не было нами зафиксировано.

Соответственно, возникает следующий вопрос – почему у некоторых пациентов с клинической картиной аксСпА структурные изменения аксиального скелета прогрессируют в течение короткого периода в 1–2 года, в то время как у остальных либо не возникают, либо протекают значительно медленнее? Можно предположить, что разные стадии заболевания протекают с разной скоростью прогрессирувания, не в последнюю очередь вследствие генетических особенностей пациентов. Результаты гистологических исследований, проведенных на экспериментальной модели мышцей с протеогликан – индуцированным спондилитом, показали определенную последовательность патофизиологических процессов, то есть активное воспаление костной ткани должно сначала уменьшиться или разрешиться, а затем возникает процесс остеопролиферации [54, 128]. Это доказывают последние исследования, где установлено, что на месте разрешения отека костной ткани углов позвонков образуется жировая перестройка, а затем образование синдесмофитов в этих же местах [27, 77, 81]. При анализе наших результатов детального наблюдения за МРТ изменениями в КПС в динамике за 2 года выявлено, что больше всего пациентов спродигрессировали по ссрСИ с исходным активным СИ, в то же время скорость прогрессирувания рСИ за 2 года наблюдения была выше у больных с хроническим СИ.

В настоящее время хорошо известно, что НПВП являются препаратами первой линии как при АС, так и при нр-аксСпА [121, 137, 4]. Согласно рекомендациям ASAS [121, 137] и отечественных экспертов по изучению СпА [4], для больных АС постоянное применение НПВП следует считать предпочтительным, поскольку оно может обеспечить не только снижение активности заболевания [111], но и замедление прогрессирования структурных изменений за счет подавления патологической пролиферации костной ткани в аксиальном скелете. Однако до сих пор не ясно, какой режим приема НПВП предпочтителен у пациентов с ранним аксСпА.

Данные о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование весьма противоречивы, так как предыдущие исследования, проведенные на немецкой когорте пациентов с ранним аксСпА [89], опирались на наличие синдесмофитов, согласно индексу mSASSS у пациентов как с нр-аксСпА, так и с АС. В то же время известно, что процесс остеопротиферации у больных аксСпА начинается с КПС и только потом, порой через многие годы, переходит на вышележащие отделы позвоночника.

В настоящем исследовании при сравнении постоянного приема НПВП с режимом «по требованию» мы выявили достоверно большее рентгенологическое прогрессирование СИ во втором случае.

Однако, несмотря на большее рентгенологическое прогрессирование в группе приема НПВП «по требованию», индекс BASFI спустя 1 и 2 года был хуже в группе постоянного приема, что может быть обусловлено изначально большим количеством пациентов с достоверным АС в данной группе. Активность заболевания согласно основным индексам, включая уровень СРБ, осталась низкой спустя 2 года наблюдения, возможно, вследствие быстрого достижения низкой активности болезни/ремиссии на ранних сроках болезни.

У пациентов с ранним аксСпА постоянный прием НПВП позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование СИ в большей степени, чем использование этих препаратов «по требованию», хотя ремиссии и улучшения ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50 через 2 года наблюдения достигли пациенты обеих групп.

Согласно обновленным рекомендациям по лечению СпА (стратегия до достижения цели) 2017 г., в очередной раз подтверждается значимость совместной работы врача-ревматолога с пациентом и своевременной коррекции терапии в соответствии с оценкой активности болезни, что улучшает исход заболевания [121]. При создании и тестировании нашего проекта мобильного приложения мы ориентировались на максимальное соблюдение рекомендаций по ведению пациентов с аксСпА и постарались создать удобные и комфортные условия для работы врачей в данной системе.

Самостоятельное, регулярное заполнение опросников BASDAI, BASFI позволяет пациентам лучше ориентироваться в своем самочувствии, корректно оценивать степень активности заболевания и функциональный статус, тем самым определяя необходимость в очном визите к лечащему врачу. Приходящие на мобильные устройства уведомления о заполнении опросников в той или иной мере мотивируют и дисциплинируют больных, помогая выработать привычку следить за состоянием своего здоровья, особенно на ранних стадиях заболевания. И, что не мало важно, мобильное заполнение данных опросников в приложении является хорошей альтернативой традиционному заполнению на бумажном носителе, так как экономит время и позволяет вводить данные в любом месте и в любое время. Сохранение среднего значения индекса BASDAI на уровне, соответствующем низкой активности в течение 12 месяцев тестирования мобильного приложения «ASpine», говорит о хорошем качестве контроля активности заболевания.

При хронических ревматических заболеваниях требуется регулярный контроль анализов крови для определения активности заболевания, оценки эффективности и переносимости лекарственных средств. Внесение результатов определения острофазовых показателей воспаления позволяет пациенту ориентироваться в динамике активности заболевания, а внесение данных медицинской документации дает возможность хранить информацию в одном месте и снижает риск «забыть взять с собой» какие-либо результаты исследований на прием к врачу, что часто встречается в реальной клинической практике. Также врач может следить за состо-

янием здоровья пациентов, если они находятся на большом расстоянии от него в других городах и странах, где нет возможности наблюдаться у специалиста.

Приверженность пациентов с аксСпА занятиям ЛФК низкая [6, 32, 50, 87], потому что больные, с одной стороны, не знают, какие упражнения и как делать, а с другой – недостаточно исполнительны. С данной проблемой помогают справиться импортированные видеоуроки, где доступно объясняется и наглядно демонстрируется, как нужно правильно выполнять упражнения при аксСпА.

Наблюдение 35 пациентов с ранним аксСпА при помощи мобильного приложения одним врачом занимает минимальное количество времени в день – 1–2 минуты, что позволяет снизить затраты на плановые очные визиты больных и в то же время осуществлять качественный контроль за состоянием здоровья данных пациентов.

Разработка простых в использовании приложений с ярким интерфейсом, учитывающих взаимодействие пациентов, врачей ревматологов и разработчиков, является актуальной задачей современного здравоохранения. В настоящее время система оказания медицинской помощи населению активно модернизируется путем внедрения IT-технологий, обеспечивающих расширение прав и возможностей пациентов для участия в процессе лечения и контроля течения заболевания. Активное использование таких технологий может существенно сократить экономические расходы и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи всем пациентам с аксСпА, вне зависимости от места проживания и сферы деятельности.

Таким образом, мобильное приложение «ASpine» для пациентов с аксСпА позволяет больным самим активно следить за состоянием собственного здоровья, активностью заболевания, хранить медицинскую документацию и связываться с врачом дистанционно. Постоянный контроль состояния здоровья пациента со стороны врача позволяет сохранить ремиссию / низкую активность болезни на долгий период времени. Предварительные данные свидетельствуют об успешном тестировании данного приложения в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом с длительностью болезни не более 5 лет сопоставимы между собой по основным клиническим проявлениям. По данным МРТ крестцово-подвздошных суставов активный сакроилиит (61,6% и 44,2%, $p < 0,05$, соответственно) и комбинированные очаги воспаления (42,5% и 22,8%, $p < 0,05$, соответственно) чаще встречались среди пациентов с анкилозирующим спондилитом, чем при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите.

2. За 2 года динамического наблюдения у 39% пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом когорты раннего спондилоартрита (KoPCAr) развился анкилозирующий спондилит, при этом скорость прогрессирования сакроилиита, рассчитанная с помощью суммарной стадии рентгенологического сакроилиита, была выше в первый год заболевания.

3. Наличие активных и хронических очагов воспаления на МРТ в крестцово-подвздошных суставах являются предикторами прогрессирования у пациентов с аксСпА: у больных с быстрым прогрессированием рентгенологического сакроилиита чаще встречались активные очаги воспаления, чем у пациентов с низкой скоростью (62,1% и 46,6%, $p < 0,05$, соответственно), а переход из нерентгенологического аксиального спондилоартрита в анкилозирующий спондилит был связан с хроническими воспалительными изменениями в крестцово-подвздошных суставах (54,6% и 17,7%, $p < 0,05$, соответственно).

4. При сравнении 2 способов назначения НПВП пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом выявлено, что постоянный прием НПВП в течение 2 лет в терапевтических дозах позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита и обеспечивает сохранение низкой активности болезни.

5. Мобильное приложение «ASpine» позволяет пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом эффективно мониторить активность собственного заболевания (за год наблюдения среднее значение BASDAI – $2,1 \pm 1,7$), а ревмато-

логам – дистанционно следить за состоянием пациента при низкой трудозатратности в работе с программой (1 минута – просмотр сводной таблицы по всем пациентам при отсутствии уведомлений, анализ и решение 1 случая уведомления пациентом о возникновении какого-либо симптома или неблагоприятной реакции – в среднем 5–8 минут).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом необходима своевременная диагностика, контроль за активностью заболевания и назначение адекватной терапии для снижения риска прогрессирования структурных изменений в аксиальном скелете.

1. Для оценки рентгенологического прогрессирования в крестцово-подвздошных суставах у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом следует использовать суммарную стадию рентгенологического сакроилиита и формулу скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита.

2. Для выявления предикторов прогрессирования заболевания пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом необходимо проведение МРТ крестцово-подвздошных суставов.

3. Пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом рекомендован регулярный прием НПВП в терапевтических дозах.

4. Для эффективного контроля за активностью заболевания рекомендовано использование мобильного приложения «ASpine» пациентами с аксиальным спондилоартритом и врачами-ревматологами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова, Р. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 2. – С. 120–124.
2. Беневоленская, Л. И., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней / АМН СССР. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
3. Беневоленская, Л. И. и др. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
4. Гайдукова, И. З. 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. – Т.55. – № 5. – С. 474–484.
5. Дубинина, Т. В., Эрдес Ш. Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 43–50.
6. Дубинина, Т. В. и др. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 2. – С. 187–191.
7. Каратеев, А. Е. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23.
8. Насонов, Е. Л. Прогресс ревматологии в начале XXI века // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 4–8.
9. Эрдес, Ш. Ф. и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 6. – С. 657–660.
10. Эрдес, Ш. Ф. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51. – № 4. – С. 365–367.

11. Эрдес, Ш. Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – № 3. – С. 251–253.
12. Akkoc, N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review // Current rheumatology reports. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 371–378.
13. Alexeeva, L. et al. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia // The Journal of Rheumatology. – 1994. – № 21. – P. 2298–2300.
14. Amor, B., Dougados M., Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies // Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires. – 1990. – Vol. 57. – № 2. – P. 85–89.
15. Appel, H., Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics // Current rheumatology reports. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 356–363.
16. Atar, D., Birkeland K. I., Uhlig T. ‘Treat to target’: moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. – 2010. – Vol. 69. – № 4. – P. 629–630.
17. Azevedo, R. et al. Smartphone application for rheumatoid arthritis self-management: cross-sectional study revealed the usefulness, willingness to use and patients’ needs // Rheumatology international. – 2015. – Vol. 35. – № 10. – P. 1675–1685.
18. Baeten, D. et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – № 9906. – P. 1705–1713.
19. Baeten, D. et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? // Arthritis and rheumatism. – 2013. – Vol. 65. – № 1. – P. 12–20.
20. Baeten, D., et al. Secukinumab, an interleukin17A inhibitor, in ankylosing spondylitis // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373. – № 26. – P. 2534–2548.

21. *Bakland, G., Gran J. T., Nossent J. C.* Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 11. – P. 1921–1925.
22. *Bakland, G. et al.* Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27 // *Arthritis care and research*. – 2013. – Vol. 65. – № 3. – P. 448–453.
23. *Balazcs, E. et al.* A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib in patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis and rheumatology*. – 2015. – Vol. 67. – № 10. – P. 3425–3426.
24. *Baraliakos, X. et al.* Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 4. – P. 710–715.
25. *Baraliakos, X. et al.* Non-radiographic axial spondyloarthritis patients without initial evidence of inflammation may develop objective inflammation over time // *Rheumatology*. – 2017. – Vol. 56. – № 7. – P. 1162–1166.
26. *Baraliakos, X. et al.* Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 2. – P. 408–412.
27. *Baraliakos, X. et al.* Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 73. – № 10. – P. 1819–1825.
28. *Baraliakos, X. et al.* The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features // *Current rheumatology reports*. – 2011. – Vol. 13. – № 5. – P. 383–387.

29. *Barkhuizen, A. et al.* Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis // *The Journal of Rheumatology*. – 2006. – Vol. 33. – № 9. – P. 1805–1812.
30. *Becker, S. et al.* mHealth 2.0: experiences, possibilities, and perspectives // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. e24.
31. *Bennett, A. N. et al.* Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years // *Arthritis and rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 11. – P. 3413–3418.
32. *Bodur, H. et al.* Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis // *Quality of life research*. – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 543–549.
33. *Bollow, M. et al.* Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging // *Radiology*. – 1995. – Vol. 194. – № 2. – P. 529–536.
34. *Bollow, M. et al.* Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2000. – Vol. 59. – № 2. – P. 135–140.
35. *Boyer, G. S. et al.* Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos // *The Journal of Rheumatology*. – 1994. – Vol. 21. – № 12. – P. 2292–2297.
36. *Braun, J. et al.* The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 6. – P. 1107–1113.
37. *Calin, A. et al.* Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index // *British journal of rheumatology*. – 1995. – Vol. 34. – № 8. – P. 793–794.
38. *Ciurea, A. et al.* Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 75. – № 3. – P. 532–539.

39. *Ciurea, A. et al.* Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort // *Arthritis and rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – № 12. – P. 3096–3106.
40. *Costantino, F. et al.* Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 4. – P. 689–693.
41. *Creemers, M. C. et al.* Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2005. – Vol. 64. – № 1. – P. 127–129.
42. *Davis, J.C. et al.* Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2005. – Vol. 64. – № 11. – P. 1557–1562.
43. *Dean, L. E. et al.* Global prevalence of AS // *Rheumatology*. – 2014. – Vol. 53. – № 4. – P. 650–657.
44. *Dougados, M. et al.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2001. – Vol. 70. – № 2. – P. 249–251.
45. *Dougados, M. et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug // *Arthritis and rheumatism*. – 2001. – Vol. 44. – P. 180–185.
46. *Dougados, M. et al.* The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. // *Arthritis and rheumatism*. – 1991. – Vol. 34. – № 10. – P. 1218–1227.
47. *Dougados, M. et al.* Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis and rheumatology*. – 2014. – Vol. 66. – № 8. – P. 2091–2102.

48. *Erdesz, S. et al.* Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): epidemiology and clinical characteristics // *The Journal of rheumatology*. – 1994. – Vol. 21. – №. 6. – P. 1101–1104.
49. *Essers, I. et al.* Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study// *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 1. – P. 203–209.
50. *Falkenbach, A.* Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2003. – Vol. 84. – № 3. – P. 382–383.
51. *Feldtkeller, E., Bruckel J., Khan M. A.* Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups // *Current opinion in rheumatology*. – 2000. – Vol. 12. – № 4. – P. 239–247.
52. *Feldtkeller, E. et al.* Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatology international*. – 2003. – Vol. 23. – № 2. – P. 61–66.
53. *Garrett, S. et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *The Journal of Rheumatology*. – 1994. – Vol. 21. – № 12. – P. 2286–2291.
54. *Gong, Y. et al.* Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis // *Arthritis and rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – № 5. – P. 1399–1406.
55. *Grainger, R. et al.* Apps for People With Rheumatoid Arthritis to Monitor Their Disease Activity: A Review of Apps for Best Practice and Quality // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2017. – Vol. 5. – № 7. – P. e7.
56. *Grainger, R. et al.* Apps for People With Rheumatoid Arthritis to Monitor Their Disease Activity: A Review of Apps for Best Practice and Quality // *JMIR Mhealth Uhealth*. – 2017. – Vol. 5. – № 2. – P. e7.
57. *Haroon, N. N., Paterson J. M., Li P. et al.* Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study // *Annals of internal medicine*. – 2016. – Vol. 163. – № 6. – P. 409–416.

58. *Heuft-Dorenbosch, L. et al.* Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – № 2. – P.127–132.
59. *Huang, F. et al.* Efficacy and safety of celecoxib in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a 6-week randomized, double-blinded study with 6-week open-label extension treatment // *Current therapeutic research, clinical and experimental*. – 2014. – Vol. 76. – P. 126–133.
60. *Hukuda, S. et al.* Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. // *The Journal of Rheumatology*. – 2001. – Vol. 28. – № 3. – P. 554–559.
61. *Inman, R. D. et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial // *Arthritis and rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – № 11. – P. 3402–3412.
62. *Jenkinson, T. R. et al.* Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index // *The Journal of Rheumatology*. – 1994. – Vol. 21. – № 9. – P.1694–1698.
63. *Jones, S. D. et al.* A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) // *The Journal of Rheumatology*. – 1995. – Vol. 22. – № 8. – P. 1609.
64. *Kay, M., Santos J., Takane M.* mHealth: New horizons for health through mobile technologies // *World Health Organization*. – 2011. – № 3. – P. 66–71.
65. *Kellgren, J. H.* Diagnostic criteria for population studies // *Bulletin on the rheumatic diseases*. – 1962. – № 13. – P. 291.
66. *Khan, M.* Update on Spondyloarthropathies // *Annals of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 136. – № 12. – P. 896.
67. *Kiltz, U. et al.* Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with AS? // *Arthritis care and research*. – 2012. – Vol. 64. № 9. – P. 1415–1422.
68. *Kiltz, U. et al.* The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondylarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71. – № 7. – P. 1207–1211.

69. *Kristensen, L.E. et al.* Safety of etoricoxib, celecoxib, and nonselective non-steroidal antiinflammatory drugs in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis patients: a Swedish National Population-based Cohort Study // *Arthritis care and research.* – 2015. – Vol. 67. – № 8. – P. 1137–1149.
70. *Kroon, F. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis: a Cochrane review // *The Journal of Rheumatology.* – 2014. – Vol. 43. – № 3. – P. 607–617.
71. *Kroon, F. et al.* Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2012. – Vol. 71. – № 10. – P. 1623–1629.
72. *Landewe, R. et al.* Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P. 39–47.
73. *Lorenzin, M. et al.* Spine and sacroiliac joints on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis: prevalence of lesions and association with clinical and disease activity indices from the Italian group of the SPACE study // *Reumatismo.* – 2016. – Vol. 68. – № 2. – P. 72–82.
74. *Lukas, C. et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2009. – Vol. 68. – № 1. – P. 18–24.
75. *Machado P. et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2011. – Vol. 70. – № 1. – P. 47–53.
76. *Machado, P. et al.* Both structural damage and inflammation of the spine contribute impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2010. – Vol. 69. – № 8. – P. 1465–1470.
77. *Machado, P. et al.* Extended report: MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients

- with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 8. – P. 1496–1493.
78. *Maksymowych, W. P. et al.* Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis // *RMD open*. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. e000399.
79. *Maksymowych, W. P. et al.* Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis and rheumatology*. – 2014. – Vol. 66. – № 11. – P. 2958–2967.
80. *Maksymowych, W. P. et al.* Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation // *Arthritis and rheumatism*. – 2009. – Vol. 60. – № 1. – P. 93–102.
81. *Maksymowych, W. P. et al.* Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – № 1. – P. 23–28.
82. *Marzo-Ortega, H. et al.* Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study // *Arthritis and rheumatology*. – 2001. – Vol. 44. – № 9 – P. 2112–2117.
83. *Moltó, A. et al.* Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 72. – № 1. – P. 746–751.
84. *Muñoz-Fernández, S. et al.* Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2010. – Vol. 28. – № 4. – P. 498–503.
85. *Nishiguchi S. et al.* Self-assessment tool of disease activity of rheumatoid arthritis by using a smartphone application // *Telemedicine journal and e-health*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 235–240.

86. *Oostveen, J. et al.* Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study // *The Journal of Rheumatology*. – 1999. – Vol. 26. – № 9. – P. 1953–1958.
87. *Passalent, L. A. et al.* Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality // *The Journal of Rheumatology*. – 2010. – Vol. 37. – № 4. – P. 835–841.
88. *Pedersen, S. J. et al.* Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis // *Arthritis research and therapy*. – 2014. – Vol. 16. – № 2. – P. R100.
89. *Poddubnyy, D. et al.* Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71. – № 10. – P. 1616–1622.
90. *Poddubnyy, D. 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 // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 12. – P. 2114–2118.
91. *Poddubnyy, D. et al.* The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71. – № 12. – P. 1998–2001.
92. *Poddubnyy, D. et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // *Arthritis and rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – № 5. – P. 1388–98.

93. *Poddubnyy, D. et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 1. – P. 1369–1374.
94. *Ramiro, S. et al.* Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74. – P. 52–59.
95. *Reveille, J. D., Witter J. P., Weisman M. H.* Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey // *Arthritis care and research*. – 2012. – Vol. 64. – № 6. – P. 905–910.
96. *Rios Rodriguez, V., Poddubnyy D.* Old and new treatment targets in axial spondyloarthritis // *RMD Open*. – 2015. – Vol. 1. – P. e000054.
97. *Roberts, L. J. et al.* Telerheumatology: an idea whose time has come // *Internal medicine journal*. – 2012. – Vol. 42. – № 10. – P. 1072–1078.
98. *Rudwaleit, M. et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68. – № 10. – P. 1520–1527.
99. *Rudwaleit, M.* New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis // *Current opinion in rheumatology*. – 2010. – Vol. 22. – № 4. – P. 375–380.
100. *Rudwaleit, M. et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis // *The Journal of Rheumatology*. – 2009. – Vol. 36. – № 4. – P. 801–808.
101. *Rudwaleit, M., Khan M. A., Sieper J.* The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 4. – P. 1000–1008.
102. *Rudwaleit, M. et al.* MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2008. – Vol. 67. – № 9. – P. 1276–1281.

103. *Rudwaleit, M., Sieper J.* Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis // *Nature reviews. Rheumatology.* – 2012. – Vol. 8. – № 5. – P. 262–268.
104. *Rudwaleit, M. et al.* How to diagnose axial spondyloarthritis early // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2004. – Vol. 63. – № 5. – P. 535–543.
105. *Rudwaleit, M. et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2009. – Vol. 68. – № 6. – P. 777–783.
106. *Rudwaleit, M. et al.* The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Arthritis and rheumatism.* – 2009. – Vol. 60. – № 3. – P. 717–727.
107. *Sampaio-Barros, P.D. et al.* Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year followup study // *Clinical rheumatology.* – 2001. – Vol. 20. – № 3. – P. 201–206.
108. *Sampaio-Barros, P.D. et al.* Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup // *The Journal of Rheumatology.* – 2010. – Vol. 37. – № 6. – P. 1195–1199.
109. *Scheibe, M.M. et al.* Efficiency Gains for Rheumatology Consultation Using a Novel Electronic Referral System in a Safety-Net Health Setting // *Arthritis care and research.* – 2015. – Vol. 67. – № 8. – P. 1158–1163.
110. *Sieper, J. et al.* Ankylosing spondylitis: an overview // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2002. – Vol. 61. – Suppl 3. – P. iii8– iii18.
111. *Sieper, J. et al* Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2008. – Vol. 67. – № 3. – P. 323–329.
112. *Sieper, J. et al.* Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axia spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P. 101–107.

113. *Sieper, 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) // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 75. – № 1. – P. 1438–1443.
114. *Sieper, J., Poddubnyy D.* Axial spondyloarthritis // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10089. – P. 73–84.
115. *Sieper, J. et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68. – Suppl 2. – P. ii1–ii44.
116. *Sieper, J., van der Heijde D.* Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? // *Arthritis and rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – № 3. – P. 543–551.
117. *Sieper, J. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis // *Arthritis and rheumatism*. – 2014. – Vol. 66. – P. S1283.
118. *Sieper, J., van der Heijde D., Dougados M. et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – № 6. – P. 815–822
119. *Smolen J. S. et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2010. – Vol. 69. – № 4. – P. 631–637.
120. *Smolen, J. S. et al.* Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 1. – P. 6–16.
121. *Smolen, J. S. et al.* Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – Vol. 77. – № 1. – P. 3–17.

122. *Song, I. H. et al.* Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 4. – P. 590–596.
123. *Song, I. H. et al.* Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48 // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 7. – P. 1257–1263.
124. *Strand, V. et al.* Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis // *Arthritis care and research*. – 2013. – Vol. 65. – № 8. – P. 1299–1306.
125. *Tang, M. et al.* Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients // *Clinical rheumatology*. – 2018. – Vol. 37. – № 1. – P. 245–250.
126. *Tani, C. et al.* Health information technologies in systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2016. – Vol. 34. – № 5. – P. 54.
127. *Tomero, E. et al.* Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 53. – № 2. – P. 353–360.
128. *Tseng, H. et al.* Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes // *Arthritis Research and Therapy*. – 2016. – Vol. 18. – № 1 – P. 35.
129. *Van den Berg, R. et al.* Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort // *Arthritis and rheumatology*. – 2014. – Vol. 66. – № 9. – P. 2403–2411.

130. *Van den Berg, R. et al.* Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52. – № 8. – P. 1492–1499.
131. *Van der Heijde, D. et al.* Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 4. – P. 1205–1215.
132. *Van der Heijde, D. et al.* Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) // *Arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 582–591.
133. *Van der Heijde, D. et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. – № 7. – P. 2136–2146;
134. *Van der Heijde, D. et al.* Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis and rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – P. 3063–3070.
135. *Van der Heijde, D. et al.* Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept // *Arthritis and rheumatism*. – 2008. – Vol. 58. – P. 1324–1331.
136. *Van der Heijde, D. et al.* MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71. – № 3. – P. 369–373.
137. *Van der Heijde, D.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76. – № 6. – P. 978–991.
138. *Van der Heijde, D. et al.* Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // *Arthritis Research and Therapy*. – 2009. – Vol. 11. – № 12 – P. R127.

139. *Van der Heijde, D., Sieper J., Maksymowych W. P. et al.* 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 6. – P. 905–908.
140. *Van der Linden, S., Valkenburg H. A, Cats A.* Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis and rheumatism*. – 1984. – Vol. 27. – № 4. – P. 361–368.
141. *Van Onna, M. et al.* HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – P. annrheumdis200025.
142. *Van Tubergen, A.* The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – №. 2. – P. 110.
143. *Van Tubergen, A. et al.* Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62. – № 6. – P. 519–525.
144. *Van Vollenhoven, R. F. et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force // *Arthritis and rheumatism*. – 2014. – Vol. 73. – № 6. – P. 958–967.
145. *Vastesaeger, N. et al.* Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 6. – P. 973–981.