

На правах рукописи

РУМЯНЦЕВА

Дарья Гаврильевна

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

Специальность 14.01.22 – Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Научный руководитель: **Эрдес Шандор**, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Заводовский Борис Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора института по научной работе, руководитель лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского».

Гайдукова Инна Зурабиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 15 марта 2019 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 при ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан

г. Москва

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

И.С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. 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 спондилоартрит. В том же году были опубликованы и классификационные критерии аксСпА [Rudwaleit,2009], 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) [Rudwaleit,2010].

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 [Беневоленская, 1988, 1989], 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) [Rudwaleit, 2005], т.е. полная клиническая картина АС.

Рентгенологическое прогрессирование у больных с аксСпА изучено недостаточно, особенно на ранней стадии развития болезни. Так, по результатам двенадцатилетнего 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 [Ramiro, 2015]. 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 [Poddubnyy, 2012].

Согласно главным принципам стратегии «Лечение СпА, включая АС и псориатический артрит (ПсА), до достижения цели (treat to target – T2T)» [Smolen, 2018], 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. 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 [Van der Heijde, 2017], которые охватывают больных как с АС, так и с нр-аксСпА и 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 [Kau, 2011]. Приложения mHealth могут быть полезными инструментами для самоконтроля активности болезни пациентами, а также для облегчения связи между пациентами и медицинским персоналом, в частности врачами [Becker, 2014].

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.

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.

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.

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.

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.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертационного исследования докладывались автором на научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – 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 (CORA) (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.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 11 сентября 2018 г., протокол №20.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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 СпондилоАртрит), формирование которой началось в 2013 г. и продолжается по настоящее время. Все больные имели воспалительную боль в спине (ВБС) длительностью не более 5 лет и соответствовали классификационным критериям аксСпА ASAS, 2009 г. Диагноз АС устанавливался согласно Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. [Van der Linden, 1984]. 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 [Rudwaleit, 2010].

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 (по Kellgren) в левом и правом крестцово-подвздошном суставе (КПС). Для расчета скорости рентгенологического прогрессирования в КПС применялась следующая формула:

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

В анализ динамики клинической картины раннего аксиального спондилоартрита включались пациенты, которые наблюдались не менее 2 лет (n=68).

Все пациенты были разделены на 2 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 воспалительной боли в спине (ВБС). Пациенты обеих групп при обострении заболевания или возникновении нежелательных явлений могли прийти на внеплановый визит.

Для тестирования мобильного приложения «ASpine» была сформирована 3 группа у которых предполагался активный самоконтроль за активностью болезни и рекомендовался постоянный прием НПВП в терапевтических дозах.

Объем исследований, которые проводились пациентам согласно группам и этапам, представлен в табл. 1.

Таблица 1 – 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
Каждые 3 месяца (первая группа)	Оценка безопасности проводимой терапии НПВП: клиническое обследование; клинический, биохимический анализ крови; расчет индекса НПВП
1 раз в 12 месяцев (первая и вторая группа)	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 (третья группа)	Тестирование мобильного приложения «ASpine»

Безопасность терапии НПВП. Мониторинг безопасности терапии НПВП проводился согласно российским клиническим рекомендациям «рационального

применения НПВП в клинической практике» [Каратеев,2015], а также с помощью расчета индекса приема НПВП [Dougados,2001].

Мобильное приложение. 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. При возникновении у пациента обострения заболевания, появлении новых симптомов 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.

Статистическая обработка. 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 анализировавшимися 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 анализировавшихся группах использовался критерий χ^2 «хи-квадрат».

Результаты собственных исследований

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. 2 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, $p > 0,05$). Индекс BASFI хоть и не достоверно, но немного был выше в группе нр-аксСпА (1,1 и 1,3 соответственно, $p > 0,05$). По наличию артритов и энтезитов (счет MASES), исследуемые группы не различались. Структурных изменений в позвоночнике, таких как синдесмофиты, в группе нр-аксСпА зарегистрировано не было.

Таблица 2 – 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

Продолжение таблицы 2

Клинические параметры	АС, n = 94 (57,3%)	Нр-аксСпА, n = 70 (42,7%)	p
Длительность болезни, мес., M±σ	26,4 ± 17,5	19,7 ± 16,2	0,015*
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 перцентили]	5,8 [1,1; 23,3]	2,9 [0,8; 10,6]	0,054
СОЭ, мм/ч, Me, [25-й; 75-й перцентили]	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 периферическим 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. 1). 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, $p < 0,05$).

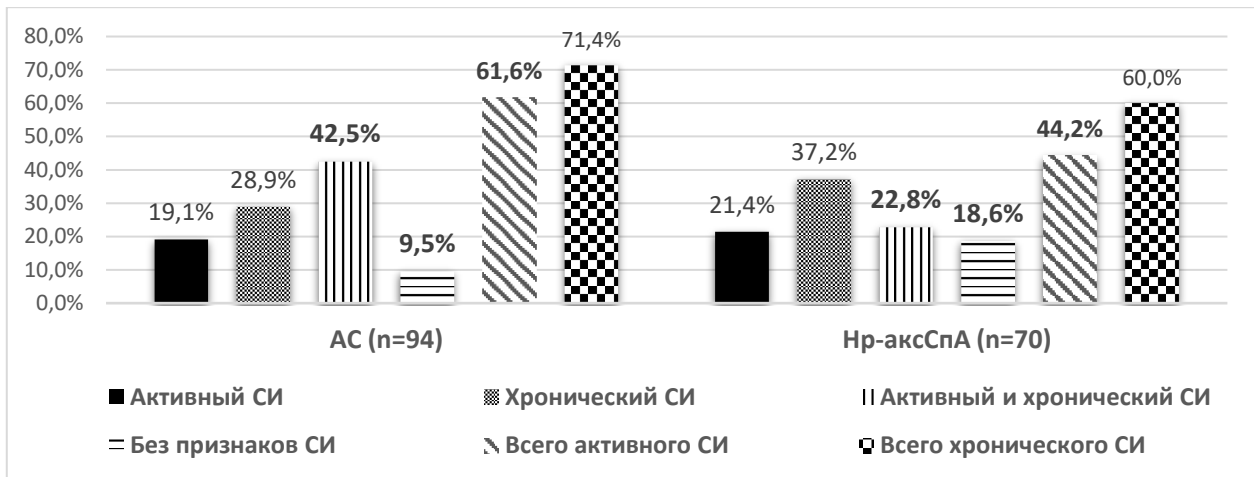


Рисунок 1 – Изменения в КПС по данным МРТ у пациентов с АС и нр-аксСпА

Оценка рентгенологического прогрессирования сакроилиита. Для изучения эволюции раннего аксСпА проводился динамический контроль за 68 пациентами когорты КоРСАр, которые наблюдались не менее 2 лет. 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%).

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.

При анализе корреляционной зависимости скорости прогрессирования рСИ от основных клинических и лабораторных показателей аксСпА выявлена достоверная обратная связь с длительностью ВБС (табл. 3), в то время как активность болезни практически не влияла на этот показатель.

Таблица 3 – 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 3

Параметры аксПА	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. 2), который показал, что с увеличением длительности болезни скорость прогрессирования рСИ замедляется.

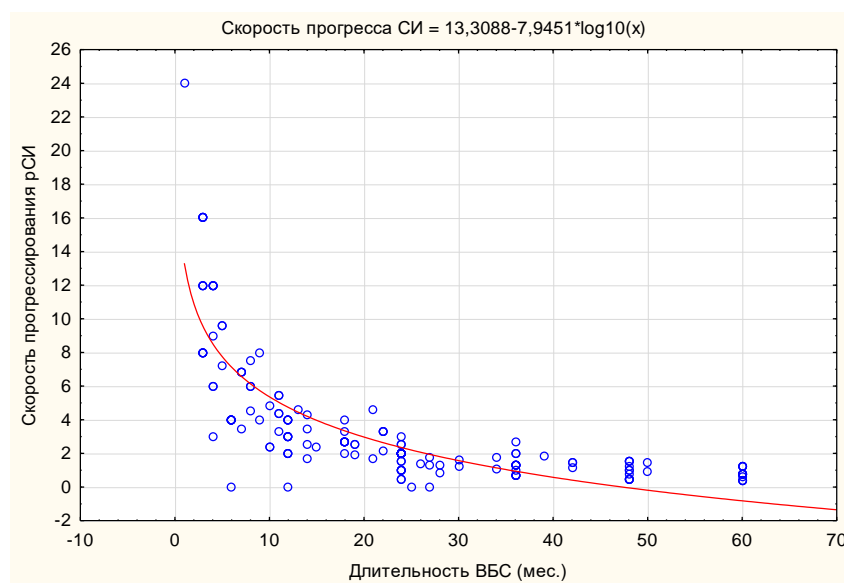


Рисунок 2– Распределение скорости прогрессирования рСИ с длительностью болезни

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

При сравнении пациентов с более низкой скоростью прогрессирования рСИ (скорость прогрессирования рСИ $\leq 1,75$) и более высокой (скорость прогрессирования рСИ $> 1,75$) выявлено, что у больных с высокой скоростью прогрессирования рСИ была меньше длительность заболевания, больше признаков активного СИ и выше его выраженность (счет LEEDS) по данным МРТ КПС (табл. 4).

Таблица 4 – 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., М \pm σ	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, М \pm σ	3,3 \pm 1,9	3,4 \pm 1,9	0,797
ASDAS СРБ, баллы, М \pm σ	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

Предикторы прогрессирования рентгенологического сакроилиита. Для выявления предикторов прогрессирования рСИ был проведен сравнительный анализ МРТ КПС у пациентов с нр-аксСпА, которые спустя 2 года наблюдения развили АС и больных с нр-аксСпА без прогресса на исходном визите (рис. 3). Выявлено достоверное преобладание в подгруппе прогрессирования больных с признаками хронического СИ, чем в подгруппе без прогрессирования (54,6% и 17,7% соответственно, $p < 0,05$).

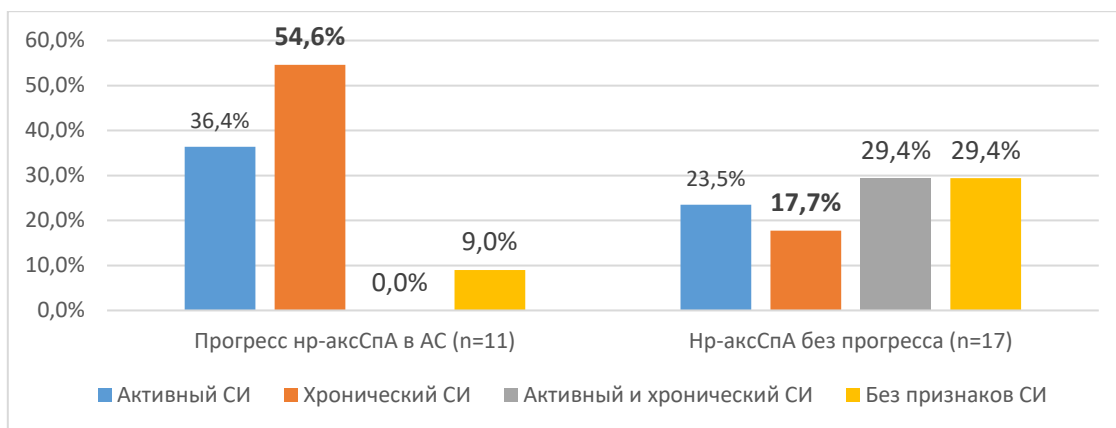


Рисунок 3 – Изменения в КПС, выявленные при МРТ у пациентов подгруппы прогрессирования нр-аксСпА в АС и подгруппы нр-аксСпА без прогрессирования на исходном визите

Влияние НПВП на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита. Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на 2 группы наблюдения. В группе постоянного приема НПВП (группа № 1) после 2 лет наблюдения медиана стадии ссрСИ не изменилась и осталась равна 4,0 баллам, в группе приема НПВП «по требованию» (группа № 2) данный показатель достоверно увеличился с 3,0 до 4,0 баллов (табл. 5). Скорость прогрессирования рСИ за 2 года наблюдения в группе № 1 составила 0 баллов/год, в группе № 2 – 0,5 баллов/год.

Таблица 5 – 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

Мобильное приложение «ASpine». В тестировании программы дистанционного контроля активности заболевания у пациентов с аксСпА с помощью мобильного приложения «ASpine» приняли участие 35 больных. 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 ($p > 0,5$). 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. 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 наблюдения 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.

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 (КоРСАр) 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 мониторировать активность собственного заболевания (за год наблюдения среднее значение BASDAI – $2,1 \pm 1,7$), а ревматологам – 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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. М. Агафонова, А. В. Смирнов, Ш. Ф. Эрдес // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89. – №. 5. – С. 33–37.

2. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №. 3. – С. 346–350.

3. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита / Ш. Ф. Эрдес, Д. Г. Румянцева, А. В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №. 4. – С. 461–465.

4. Проект мобильного приложения "ASpine" для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – №. 6. – С. 621–627.

5. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСАр / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Д. Г. Румянцева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. 1S. – С. 55–59.

Другие публикации

1. Аксиальный спондилоартрит: сравнение клиники анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита по данным когорты КоРСАр / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. S1.

2. Взаимосвязь между активностью раннего аксиального спондилоартрита и частотой приема нестероидных противовоспалительных препаратов / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Ш. Ф. Эрдес // Сборник тезисов конгресса с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. – 2016. – С. 205–206.

3. Влияние частоты приема НПВП на активность раннего аксиального спондилоартрита по результатам двухгодичного наблюдения за когортой КоРСар / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. М. Агафонова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55 – № 2. – Прил. 1. – С. 8.

4. Клинические проявления и эволюция нерентгенологического аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения за когортой КоРСар / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Д. Г. Румянцева // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – №. 5. – С. 389–392.

5. Сравнение эволюции аксиального спондилоартрита у мужчин и женщин на примере когорты КоРСар / Д.Г. Румянцева, Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Дубинина, О.А. Румянцева, А.Б. Демина, Е.М. Агафонова // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2017. – С. 210–211.

6. Эволюция аксиального спондилоартрита по результатам 12-месячного наблюдения за когортой КоРСар / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. S1. – С. 126–127.

7. Axial spondyloarthritis – the opportunity of disease activity remote control with mobile application / Sh. Erdes, D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A.V. Sitalo // Ревматология. – 2017. – Vol. XXV. – № 1. – P. 27.

8. Comparative Characteristics of Radiographic and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (NR-AXSPA) Based on Data from 12 Month Follow Up of Corsar Cohort / T. Dubinina, D. Rumyantseva, O. Rumyantseva, A. Demina, E. Gubar, S. Erdes // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75. – P. 1136.

9. Comparison of continuous use of NSAIDs and on-demand mode in patients with early axial spondyloarthritis / S. Erdes, D. G. Rumiantceva, T. V. Dubinina, A.B. Demina // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2018. – P. 724.

10. Effect of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs on disease activity in patients with early axial spondyloarthritis base on data from 2 years follow up of corsar cohort / D. Rumiantceva, T. Dubinina, O. Rumyantseva, A. Demina, E. Agafonova, S. Erdes, S. Krasnenko. // *Annals of the Rheumatic Diseases* –2017. – Vol. 76. – Suppl. 2. – P. 1294.

11. Inflammatory lesions and structural changes of sacroiliac joints on MRI in early axial spondyloarthritis: 2-year follow-up study / D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A. B. Demina, S. Erdes // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2018. – P. 705.

12. NSAIDs reduces radiographic progression in sacloiliac joints in early axial spondyloarthritis / D. Rumiantceva, T. Dubinina, O. Rumyantseva, A. Demina, S. Erdes // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Vol. 77. – P. A1003.

13. Preliminary results of development and 12 months follow up test of the mobile application for patients with axial spondyloarthritis / D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A. V. Sitalo, S. Erdes // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2018. – P. 754.

РУМЯНЦЕВА

Дарья Гаврильевна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____ . _____ .2018.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.