

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ГОДЗЕНКО**

**Алла Александровна**

**ВНЕСКЕЛЕТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ  
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА:  
КЛИНИКА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор В. В. Бадюкин

Москва — 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ — СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ.....</b>	<b>18</b>
1.1. Общие генетические и иммунные основы поражения скелета и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита.....	18
1.2. Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита.....	32
1.2.1. Увеит.....	35
1.2.2. Поражение сердца и аорты.....	50
1.2.3. Воспалительное заболевание кишечника.....	55
1.2.4. Псориаз.....	61
1.2.5. Нефрит.....	64
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>72</b>
2.1. Общая характеристика исследования.....	72
2.2. Дизайн исследования.....	72
2.3. Основная часть исследования.....	74
2.4. Подисследование 1.....	79
2.5. Подисследование 2.....	81
2.6. Статистическая обработка данных.....	83
2.7. Интерпретация результатов исследования и определение внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита.....	84
2.8. Определение структуры внескелетных проявлений.....	86

<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>88</b>
3.1. Увеит.....	88
3.1.1. Клинические проявления и течение увеита.....	88
3.1.2. Осложнения увеита.....	97
3.1.3. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передним увеитом со спондилоартритом и без него.....	103
3.1.4. Эффективность различных методов лечения увеита.....	106
3.1.4.1. Эффективность сульфасалазина.....	106
3.1.4.2. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли альфа.....	110
3.1.5. Значение клинической оценки увеита в диагностике анкилозирующего спондилита.....	116
3.2. Поражение сердца у больных анкилозирующим спондилитом.....	123
3.2.1. Общая характеристика изменений сердца.....	123
3.2.2. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца.....	135
3.3. Другие внескелетные проявления.....	143
3.3.1. Воспалительное заболевание кишечника.....	143
3.3.2. Псориаз.....	147
3.3.3. Нефрит.....	150
3.4. Общая оценка тяжести и взаимосвязей внескелетных проявлений.....	153
3.4.1. Взаимосвязь внескелетных проявлений.....	153
3.4.2. Внескелетные и другие клинические проявления анкилозирующего спондилита.....	158
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>167</b>
ВЫВОДЫ.....	195
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	197
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	198

<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>237</b>
<i>Приложение 1. Опросник о поражении глаз для пациентов с анкилозирующим спондилитом.....</i>	<i>237</i>
<i>Приложение 2. Индивидуальная регистрационная карта пациента с анкилозирующим спондилитом.....</i>	<i>240</i>
<i>Приложение 3. Опросник для пациента с увеитом с целью выявления признаков спондилоартрита.....</i>	<i>244</i>
<i>Приложение 4. Оценка воспалительной активности увеита.....</i>	<i>246</i>
<i>Приложение 5. Критерии оценки тяжести воспалительного заболевания кишечника, псориаза, нефрита.....</i>	<i>248</i>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза
- АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада
- АС — анкилозирующий спондилит
- БК — болезнь Крона
- БПВП — базисные противовоспалительные препараты
- ВЗК — воспалительное заболевание кишечника
- ВП — внескелетные проявления
- ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
- ГК — глюкокортикоиды
- ДИ — доверительный интервал
- ИЛ — интерлейкин
- ИОЛ — искусственная оптическая линза
- КПС — крестцово-подвздошные суставы
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОШ — отношение шансов
- ПсА — псориатический артрит
- ПУ — передний увеит
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СпА — спондилоартрит
- СРБ — С-реактивный белок
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭКС — электрокардиостимулятор

ЭхоКГ — эхокардиография

ЯК — язвенный колит

ASAS — Assessment of Spondyloarthritis International Society, международное сообщество по оценке спондилоартритов

BASDAI — Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита

BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита

CD4+ — cluster of differentiation, кластер дифференцировки 4

ERAP — endoplasmic reticulum associated aminopeptidase, аминопептидаза эндоплазматического ретикулума

HLA — Human Leukocyte Antigen, человеческий лейкоцитарный антиген

IgA — immunoglobulin A, иммуноглобулин А

IgAN — нефропатия, связанная с отложением IgA

KIR — killer cell immunoglobulin-like receptor, иммуноглобулин-подобный рецептор клеток-киллеров

Th — T-helpers, Т-хелперы

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из наиболее социально значимых воспалительных ревматических заболеваний, что обусловлено высокой частотой, молодым возрастом начала, хроническим прогрессирующим течением заболевания, необходимостью постоянного многолетнего приема лекарственных препаратов, в том числе дорогостоящих. При этом прогноз болезни может определяться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов — внескелетными проявлениями (ВП), к которым относятся поражение глаз, сердца, кишечника, кожи, почек. Показано, что какое-либо из ВП выявляется почти у 42% больных АС, а увеит и кардиальная патология считаются факторами неблагоприятного прогноза и инвалидизации пациентов с АС [336, 28].

Несмотря на давний интерес к поражениям различных органов при АС со стороны исследователей и практических врачей-ревматологов, до сих пор сохраняется много спорных вопросов и противоречий, связанных с ВП. Прежде всего это относится к дефиниции и критериям ВП: какие поражения являются ВП, как их разграничить с сопутствующей патологией и осложнениями — на эти вопросы внятных ответов нет в отечественной и зарубежной литературе, в том числе в рекомендациях экспертов Европейской группы по изучению спондилоартритов (СпА) (Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) [311]. Отсутствие единого подхода к определению ВП осложняет постановку диагноза АС и других СпА. Это, в частности, относится к случаям, протекающим с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) или псориазом, при которых особенно часто возникают разногласия в постановке диагноза.

Традиционно самым частым и клинически значимым ВП АС считается увеит, который составляет более 50% в структуре всех ВП при АС [336]. Проблема увеита при АС на протяжении многих лет представляла большой научный интерес.

Существенный вклад в изучение увеита при АС и других ревматических заболеваниях внесли отечественные и зарубежные исследователи: Л. А. Кацнельсон, В. Э. Танковский, Л. А. Катаргина, Е. А. Дроздова, J. Rosenbaum, T. Martin и др. [19, 18, 14, 289, 228]. В их работах рассматриваются вопросы иммунопатогенеза увеита, роль ряда провоспалительных цитокинов в индукции глазного воспаления, ассоциация увеита при АС с различными генами главного комплекса гистосовместимости (HLA). Однако многие аспекты, касающиеся природы и течения увеита, его взаимоотношений с поражением опорно-двигательного аппарата и других органов, а также подходы к лечению недостаточно освещены в этих исследованиях и требуют дальнейшей разработки. С точки зрения практического здравоохранения актуально определение значимости правильной оценки увеита для ранней диагностики АС, а также возможных исходов увеита и предотвращение осложнений, влияющих на зрение. Известно, что увеит может за много лет предшествовать первым проявлениям АС или дебютировать на фоне малосимптомно протекающего АС [19]. Указание на увеит в анамнезе приобретает особое значение для ранней диагностики АС у пациентов со слабо выраженными болью в спине и лабораторными признаками воспаления [146].

Тщательного анализа требуют имеющиеся в литературе данные о поражении сердца и аорты при АС, которое может быть ведущим клиническим синдромом у больных АС. Сегодня можно встретить противоречивые сведения как о частоте встречаемости этих изменений, так и об их клиническом значении. Ряд публикаций характеризуют поражение сердца как редкое и «доброкачественное» проявление АС [204, 151]. В то же время, по данным С. Roldan и соавторов, частота аортальной регургитации у больных АС может достигать 50–82%, а нарушения сердечной проводимости, в том числе требующие имплантации кардиостимулятора, встречаются почти у 1/3 пациентов [287].

В отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные этой проблеме. Изучению поражения клапанов сердца и аорты при АС в России в значительной мере способствовали работы, выполненные в 1980–



1990-х гг. [21, 27]. Однако в этих работах не представлена оценка клинической значимости и прогноза кардиальных поражений у больных АС, не рассматривались принципы ведения этих пациентов.

Клиническими предпосылками изучения поражения сердца при АС послужили высокая частота разнообразных кардиологических феноменов в процессе рутинного клинического обследования пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) — нарушения проводимости, утолщения створок клапанов и аорты и т. д., а также выявление у отдельных пациентов клапанных пороков, требующих оперативного лечения, полных блокад сердца. Следовательно, актуальной для практической ревматологии является разработка рекомендаций по своевременной диагностике, мониторингу и правильной стратегии лечения пациентов, имеющих даже субклинические признаки поражения сердца.

Другие ВП, в том числе воспаление кишечника, кожи, почек также отражаются на течении и прогнозе болезни. Наличие и выраженность этих проявлений необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных АС. Так, к пациентам с ВЗК и нефритом требуется особый подход в связи с ограничением назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих нефротоксичностью и патологическим воздействием на слизистую кишечника. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) заставило по-новому взглянуть на ВП: оказалось, что эти препараты могут по-разному влиять на такие процессы, как спондилит, увеит, ВЗК, псориаз.

В ряде работ представлены данные об отсутствии корреляции течения ВП с воспалительной активностью АС и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата [123]. Однако в большинстве случаев не учитывались стойкие органические повреждения и осложнения, обусловленные собственно ВП.

Свидетельством актуальности изучения ВП АС и других СпА является попытка Н. Zeidler и В. Amor в 2011 г. выделить своеобразный клинический вариант АС — экстраартикулярный, при котором на первый план в клинической картине выходят разнообразные органные проявления, а поражение опорно-двигательного аппарата протекает малосимптомно [362]. Таким образом, своевременное выявление, правильная оценка и ведение больных АС с ВП имеют важное значение для практической медицины. Проблемы идентификации, оценки течения и тяжести ВП, их взаимоотношения с другими проявлениями и общей активностью АС, определения подходов к ведению пациентов с ВП являются недостаточно разработанными и требуют дальнейшего изучения.

### **Цель исследования**

Комплексная оценка ВП с определением их спектра и клинической значимости для течения и прогноза АС.

### **Задачи исследования**

1. Определить структуру ВП АС и выявить наиболее частые и значимые из них.
2. Охарактеризовать течение, клинические проявления и исходы увеита по данным комплексного исследования и выявить осложнения, влияющие на зрительные функции.
3. Оценить значимость клинических особенностей увеита для ранней диагностики АС.
4. Сравнить влияние различных методов лечения — ГИБП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), НПВП — на частоту рецидивов увеита.

5. Выявить клинические особенности поражения сердца и аорты при АС по данным клинико-инструментального исследования и оценить их течение и исходы по результатам динамического наблюдения.
6. Выявить и проанализировать взаимосвязь ВП и их взаимоотношение с другими клиническими проявлениями АС.
7. Оценить ассоциацию ВП с показателями воспалительной активности и тяжести АС и их влияние на общий прогноз болезни.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале по результатам длительного наблюдения дана детальная характеристика ВП АС, представлена оценка частоты и структуры ВП в российской когорте пациентов, что подтвердило системный характер воспаления при АС, включающий поражение не только позвоночника и суставов, но и других органов. Разработаны критерии определения ВП, что позволило выделить 5 основных ВП, свойственных АС.

Также впервые дана подробная характеристика течения и исходов увеита у больных АС с оценкой влияния рецидивирующего течения увеита при АС на развитие осложнений и нарушение зрения. Показана значимость клинической оценки увеита для ранней диагностики АС и других СпА, что позволило определить факторы, способствующие выявлению АС у больных увеитом. Проведена оценка влияния различных методов лечения, в том числе ГИБП, БПВП, НПВП, на частоту обострений увеита при АС. Впервые в России выполнено сравнительное исследование HLA I класса у больных передним увеитом (ПУ) с АС и без АС, что подтвердило приоритетную роль антигена В27 в развитии и АС, и увеита.

На российской когорте больных АС оценена частота кардиальной патологии: изменений клапанов сердца и аорты, нарушений проводимости, их клиническое значение и эволюция; выявлены клинико-инструментальные особенности поражения сердца при АС. Длительное проспективное наблюдение подтвердило

прогрессирование повреждения аорты и клапанов при АС с возможностью развития гемодинамически значимых пороков сердца. Впервые при АС выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с целью визуализации активного воспаления в аорте и показаны возможности этого исследования для диагностики аортита при АС. Выявлена взаимосвязь ВП, их частое сочетание у одного больного, продемонстрированы особенности взаимоотношения ВП с другими клиническими параметрами АС. На основании комплексной оценки доказано, что ВП являются самостоятельным критерием тяжести АС, влияющим на течение и прогноз заболевания, а также на выбор тактики лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Вопросы дефиниций, терминологии и классификации имеют принципиальное значение в ревматологии. В работе систематизированы представления о ВП АС: выделены 5 основных вариантов ВП, дано определение ВП, обозначены критерии, по которым следует отличать ВП от других синдромов, сопровождающих АС. На основании детального клинического анализа состояния пациентов обоснован диагностический подход при сочетании АС с ВЗК и псориазом, что позволяет стандартизировать диагностику, обследование и тактику лечения больных АС с вовлечением других органов. Проведено генетическое исследование большой группы больных увеитами российской популяции, оценено влияние антигенов HLA I класса на развитие увеита и АС.

Результаты работы могут быть использованы ревматологами в процессе комплексного обследования и лечения пациентов с АС в поликлинике и стационаре. В практику здравоохранения по итогам проведенной работы будет рекомендовано внедрение методов обследования, выявляющих не только поражение позвоночника и суставов, но и других органов. При этом понимание системного характера воспаления позволит уделять необходимое внимание не только патологии опорно-двигательного аппарата, но и целенаправленно выявлять поражение глаз, сердца, кожи, кишечника, почек, а также вырабатывать лечебную

стратегию с учетом наличия и тяжести ВП. Разработаны алгоритмы диагностики АС на основании клинической оценки увеита, лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений. Результаты анализа эффективности различных методов лечения увеита при АС могут быть использованы ревматологами и офтальмологами для рационализации терапии больных АС с увеитом.

В результате проспективной оценки поражения аорты и клапанов сердца обоснована необходимость постоянного наблюдения за состоянием структур сердца при АС путем проведения регулярного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования.

Раннее выявление, динамическое наблюдение и коррекция глазной, сердечно-сосудистой и другой органной патологии помогут предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз заболевания. Знание особенностей системных проявлений АС позволит врачам других специальностей, в первую очередь офтальмологам, терапевтам, кардиологам, своевременно направлять пациентов к ревматологам для выявления АС.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования является системный структурный анализ, позволяющий выявлять отдельные клинические проявления и их взаимосвязи в рамках конкретного заболевания. Используются методы клинической и инструментальной оценки, метод статистического анализа данных.

Исследование проводилось на собственной выборке больных и состояло из основной части и двух дополнительных исследований (подисследований). В основную часть вошли пациенты с достоверным АС, у которых произведена комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка ВП. Подисследование 1 включало пациентов с разными формами увеитов, направленных офтальмологами для обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Пациенты с подтвержденным АС перешли в основную

группу исследования. В подисследовании 2 (оценка ассоциативной связи HLA I класса с ПУ) принимали участие больные ПУ, среди них были пациенты как из основной группы, так и направленные офтальмологами больные ПУ. Всего в исследование включен 651 человек.

Исследование представлено разнородными по дизайну разделами. Ретроспективно выполнены: определение структуры и тяжести ВП АС, оценка течения и исходов увеита, сравнение влияния различных методов лечения на частоту рецидивов увеита, анализ взаимосвязи ВП и их ассоциации с другими клиническими параметрами АС, исследование взаимосвязи антигенов HLA I класса с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия АС. Проспективная часть исследования представлена оценкой течения и исходов поражения клапанов сердца и аорты. В одномоментном исследовании анализировались клинические особенности поражения сердца и аорты при АС и оценивалась диагностическая значимость увеита для раннего выявления АС.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. АС является системным воспалительным заболеванием, что подтверждается частым развитием ВП. Среди ВП преобладают увеит и поражение сердца: повреждение аорты, клапанов и нарушение проводимости.

2. ВП как проявления системного воспалительного процесса часто ассоциированы с высокой воспалительной активностью болезни и существенно ухудшают течение АС вследствие осложнений увеита, возможности развития пороков и блокады сердца, нарушения функции почек и кишечника.

3. Знание клинических особенностей ВП, в частности, увеита, важно для диагностики АС и позволяет инициировать поиск характерных проявлений АС у пациентов с малосимптомным течением спондилита.

4. Наличие и характер ВП определяют тактику лечения пациентов с АС, в частности, потребность в назначении ГИБП, системных глюкокортикоидов (ГК), БПВП, и влияют на выбор препаратов.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Все представленные к защите данные получены автором лично. Результаты являются подлинными и оригинальными. В рамках диссертационного исследования автором выполнено следующее:

- отбор пациентов, включая первичные консультации, стационарное обследование и лечение в качестве лечащего врача и последующее длительное наблюдение. Все пациенты с ВП осматривались и наблюдались автором лично;
- определение актуальности проблемы на основании данных литературы и собственной клинической практики;
- разработка дизайна, формулировка цели и задач исследования;
- разработка тематических карт для пациентов с ВП (uveитом, поражением сердца, ВЗК, псориазом, нефритом);
- формирование выборки и групп пациентов;
- сбор информации, на основании которой выполнен последующий анализ данных;
- полная статистическая обработка полученных результатов.

### **Достоверность и апробация результатов работы**

Достоверность исследования обоснована большой выборкой пациентов — 651 человек, позволившей провести качественный анализ и сделать корректные выводы. При обследовании пациентов применялись современные методы лабораторного и инструментального исследования, валидированные опросники оценки активности болезни. Специализированные исследования и консультации выполнены с участием ведущих высококвалифицированных специалистов: офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждениях РФ: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» (ФГБНУ НИИ глазных болезней), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России). Обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов статистического анализа.

Результаты работы были представлены в виде устных и постерных докладов: «Поражение сердца при анкилозирующем спондилите» (V Съезд ревматологов России, Москва, 2009 г.); «Увеит при анкилозирующем спондилите: новые данные по применению ингибиторов ФНО $\alpha$ », «Динамика изменений аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом» (VII Съезд ревматологов России, Москва, 2017 г.); «Увеит и спондилоартриты» (2-я Российская конференция по спондилоартритам «SpArKLe», Суздаль, 2013 г.); «Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита» (Всероссийская конференция «Спондилоартриты в 21 веке», Казань, 2016 г.), «Увеит и спондилоартриты: разные проявления одного заболевания: пересечение терапевтических подходов» (III Междисциплинарный саммит по вопросам лечения аутоиммунных заболеваний, Сочи, 2017 г.); «Увеит и анкилозирующий спондилит» (Ежегодный конгресс «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге», Санкт-Петербург, 2017 г.); «Relationship between uveitis and cardiac disease in Ankylosing spondylitis» (Европейский конгресс ревматологов EULAR, Копенгаген, 2009 г.); «Course and outcome of uveitis in patients with ankylosing spondylitis» (Европейский конгресс ревматологов EULAR, Париж, 2014 г.); «Effect of sulfasalazine on decrease of uveitis flares in patients with ankylosing spondylitis» (Европейский конгресс ревматологов EULAR, Рим, 2015 г.).

По материалам работы опубликовано 45 печатных работ, в том числе 17 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Материалы работы использованы в написании главы «Анкилозирующий спондилит» в руководстве «Ревматология. Клинические лекции» под редакцией В. В. Бадюкина (Москва: Литтерра, 2012). Издана монография «Увеит в практике ревматолога» (LAMBERT Academic Publishing, 2012).



## **Внедрение в практику**

Результаты работы используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ревматологических центрах г. Москвы в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с АС, в том числе алгоритмы ранней диагностики АС на основании клинической оценки увеита, алгоритм лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, принципы обследования и наблюдения больных АС с поражением сердца. Результаты анализа клинических проявлений, течения и лечения увеита легли в основу анкеты для выявления увеита у пациентов с АС, размещенной на сайте «Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева» (приложение 1). Материалы работы внедрены в процесс обучения слушателей циклов последипломного образования кафедры ревматологии ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) и других образовательных учреждений в разделах «Спондилоартриты», «Дифференциальная диагностика ревматических заболеваний», «Лечение ревматических заболеваний».

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 251 странице и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 369 источников, из них 39 на русском и 330 на иностранных языках, 5 приложений. Текст диссертации иллюстрирован 35 таблицами, 47 рисунками, 15 клиническими примерами.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ — СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ**

### **1.1. Общие генетические и иммунные основы поражения скелета и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита**

АС — хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (КПС) (сакроилиит), с частым вовлечением энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит) [37]. АС был выделен в самостоятельную нозологическую единицу в 1963 г., когда Американской ревматологической ассоциацией была принята классификация, отделяющая СпА от ревматоидного артрита в самостоятельную группу заболеваний. Основанием для этого явились клинические, рентгенологические и генетические особенности АС и других СпА: поражение позвоночника и КПС, периферический артрит с тенденцией к асимметрии и преобладающему поражению суставов нижних конечностей, отсутствие подкожных узелков и ревматоидного фактора, а также частое наличие воспалительного процесса в глазах, кишечнике, урогенитальном тракте, коже и других органах [353, 355, 354].

АС является прототипом и центральным звеном в группе СпА. Распространенность АС зависит от экспрессии антигена HLA-B27 в популяции и варьирует от 0,1% в некоторых африканских странах, 0,5–1,0% среди представителей белой расы в Великобритании и США до 6% у коренных американцев хайда в Северной Канаде (рисунки 1) [179, 310, 188, 142, 277].

В России в 2011 г. абсолютное число больных АС составляло 79,6 тыс. и 55,7 тыс. на 100 тыс. взрослого населения [35].



Рисунок 1. Распространенность HLA-B27 среди коренного населения различных популяций [369]

Заболевание характеризуется развитием в молодом возрасте, хроническим прогрессирующим течением, ограничением трудоспособности у значительной части больных, что обуславливает его социальную значимость. Так, по данным одномоментного исследования, проведенного среди российской когорты взрослых больных АС, 52% из них имели инвалидность в связи с основным заболеванием, при этом средний возраст больного при получении инвалидности был 36 лет, каждый пятый больной без инвалидности был вынужден сменить привычную работу в связи с болезнью [10]. Помимо полной утраты трудоспособности, трудовые потери при АС связаны также с временной нетрудоспособностью у 33% пациентов, снижением производительности труда — у 40% и повседневной активности — у 50% пациентов [26]. При этом причиной утраты или снижения трудоспособности может быть не только нарушение функциональной способности скелета, но и ВП: среди неработающих больных АС достоверно чаще наблюдалось поражение глаз [26]. Социальная значимость АС связана также с необходимостью длительного приема лекарственных препаратов, в том числе дорогостоящих: по данным Е. В. Волнухина, среди российских пациентов с АС примерно 38% нуждаются в ГИБП, в том числе в связи с увеитом [10]. В связи с этим АС продолжает оставаться в фокусе клинического и научного интереса ревматологов и других специалистов. Несмотря на то, что на сегодняшний день известно немало о генетике, иммунологических механизмах и

морфологических изменениях, происходящих при АС, остается много вопросов, касающихся природы этого заболевания. В частности, почему наряду с поражением опорно-двигательного аппарата при АС развиваются разнообразные ВП — увеит, аортит, энтероколит и т. д.? Что общего между этими структурами и позвоночником, суставами, энтезисами? Являются ли эти поражения проявлением АС или самостоятельными патологическими процессами, которые в разное время могут выступать в разнообразных сочетаниях с суставной патологией?

Несомненно, АС, как и большинство ревматических заболеваний, является не просто воспалением позвоночника и суставов, но заболеванием с системным воспалительным процессом. Поражения опорно-двигательного аппарата и других органов имеют общую генетическую и иммунологическую основу, причем, некоторые характеристики делают АС, как и другие СпА, уникально интересными среди ревматических заболеваний. В частности, для АС доказана роль наследования в развитии болезни. Основным фактором предрасположенности к спондилиту и другим проявлениям АС связан с HLA-B27. Более 40 лет прошло с тех пор, как была установлена тесная ассоциация АС с этим антигеном, частота выявления которого при данном заболевании достигает более 90% [69, 75, 163, 120]. Впоследствии были получены свидетельства основополагающей роли именно этого антигена в развитии широкого спектра клинических проявлений АС. Как именно HLA-B27 включается в механизм развития болезни, до сих пор окончательно не объяснено. Наряду с теориями, которые рассматривались в конце XX в. («молекулярной мимикрии», «рецепторная», «артритогенного пептида»), в настоящее время выдвигаются новые гипотезы, основанные на современных генетических, молекулярных, эпидемиологических исследованиях [111, 307, 83].

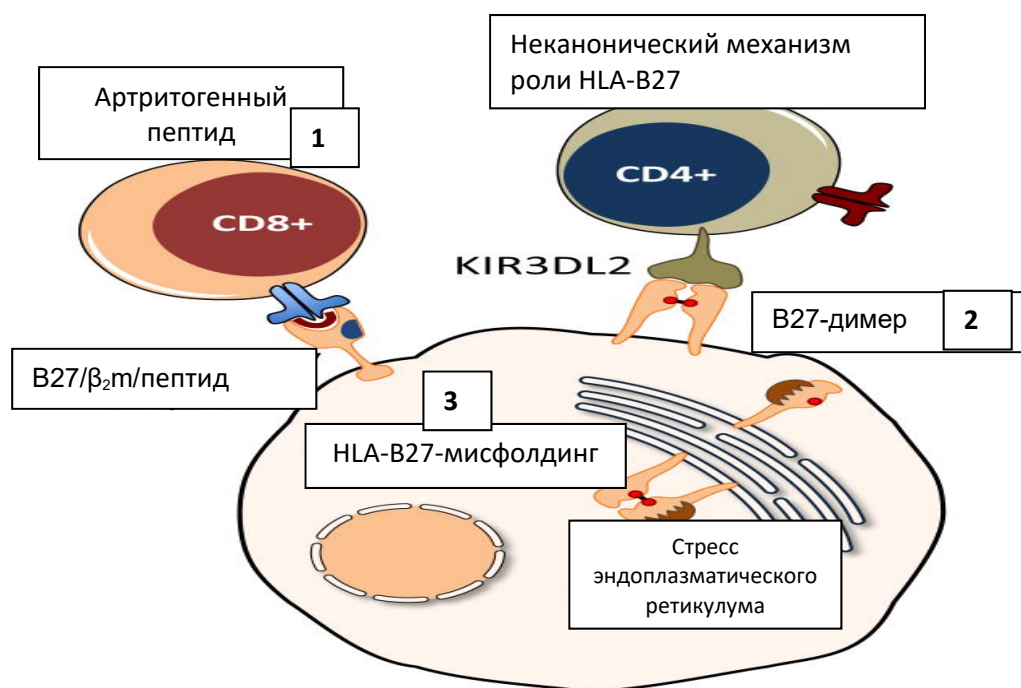
Активно обсуждаются три основные теории:

1) непосредственное влияние HLA-B27 на иммунную систему: Т-клетки распознают пептиды, представляемые антигеном HLA-B27, и таким образом изменяется иммунный ответ организма;

2) misfolding-теория — под воздействием микробных или иных антигенов в клетке происходит неправильная сборка тяжелых цепей HLA-B27, что влечет за собой

серию внутриклеточных метаболических реакций, известных как unfolded protein response — ответ на нескрученные белки, причем подвержены этому процессу в большей степени болезнь-ассоциированные субтипы — HLA-B\*2705 и 04 [83, 94, 137, 93]. В результате происходит аккумуляция молекул HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме, где посредством активации фактора нуклеарной транскрипции (NF- $\kappa$ B) запускается стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума, неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов и системное воспаление;

3) димеризация молекул HLA-B27 на поверхности клеточной стенки, что, в свою очередь, провоцирует стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума [324] (рисунок 2). В экспериментах на трансгенных крысах было показано, что наличие гомодимеров HLA-B27 коррелирует с развитием АС [303, 330].



*Рисунок 2.* Гипотезы, объясняющие роль HLA-B27 в патогенезе АС: 1 — правильно собранная молекула HLA-B27 в комплексе с  $\beta_2m$  распознает артритогенный пептид на поверхности аутореактивных CD8<sup>+</sup> Т-клеток и инициирует воспаление; 2 — существующие на клеточной поверхности димеры HLA-B27 распознаются KIR-рецепторами и инициируют воспаление; 3 — HLA-B27-misfolding: формирование неправильно собранных олигомеров и связывание BiP (Binding immunoglobulin protein) вновь синтезированными тяжелыми цепями HLA-B27 вызывают стресс эндоплазматического ретикулума и активацию патологического пути несвернутых белков [93]

HLA-B27 участвует в развитии и манифестации не только спондилита и артрита, но и ВП. Ассоциация увеита, АС и HLA-B27 широко обсуждалась в литературе с 1970-х гг. [68]. В настоящее время HLA-B27 считается практически необходимым условием развития увеита при АС. Известно, что пациенты с АС, имевшие по крайней мере 1 эпизод увеита в течение болезни, являются носителями В27-антигена. Кроме того, обсуждалась роль гомозиготности по HLA-B27-антигену в развитии увеита [314]. Однако при этом острый ПУ более тесно ассоциирован с АС, чем с HLA-B27: по данным S. van der Linden и соавторов, увеит чаще наблюдался у больных с клинически манифестным АС, чем у В27-положительных родственников с бессимптомным сакроилиитом или без него [244, 341].

Почему именно HLA-B27 связан с увеитом? Этот вопрос задает J. Rosenbaum, пытаясь объяснить механизм, посредством которого этот антиген включается в патогенез болезни [293]. Опираясь на предшествующие генетические, бактериологические, иммунологические исследования, автор приходит к выводу, что ключевое значение имеет модификация кишечной флоры под воздействием HLA-B27. Имея в своей структуре последовательности аминокислот, идентичные некоторым грамотрицательным бактериям, в том числе клебсиеллам, HLA-B27 способен влиять на микробиом кишечника человека, что может изменять иммунный ответ организма с развитием как спондилита, так и увеита и других ВП.

Неоднократно обсуждалась ассоциация поражения структур сердца, характерных для АС, с HLA-B27. По данным L. Bergfeldt, среди пациентов с аортитом и атриовентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) HLA-B27 выявлялся в 67–88% случаев, при этом почти у половины из них отмечались манифестные или субклинические проявления АС и других СпА [56]. Тесную ассоциацию аортита и аортальной регургитации с HLA-B27 демонстрируют и другие работы, в том числе исследование O. Laitinen и соавторов, в ходе которого было показано, что у больных СпА аортит развивается только при наличии HLA-B27 [196].

Воспалительные процессы других органов при АС также могут быть связаны с экспрессией HLA-B27. Роль этого антигена в развитии ВЗК продемонстрирована в работах ряда авторов, которые показали, что гиперпродукция ИЛ-23

макрофагами и активация Th17-клеток, лежащие в основе воспалительного процесса в кишечнике, обусловлены феноменом стрессового ответа эндоплазматического ретикула в гематopoэтических клетках, индуцированного HLA-B27 [183, 101, 155]. При этом HLA-B27 достоверно чаще выявлялся у пациентов с сочетанием спондилита, артрита, энтезита, увеита, ВЗК в сравнении с ВЗК без внекишечных проявлений [333].

Исследования с участием близнецов позволяют говорить о том, что только примерно 50% риска развития АС обусловлены HLA-B27, что свидетельствует о наличии и других генетических факторов, конкретная роль которых в развитии АС и их взаимодействие с HLA-B27 требуют изучения. В последние годы интерес вызывают гены, не относящиеся к главному комплексу гистосовместимости, и их роль в развитии разнообразных проявлений АС: IL23R (interleukin-23 receptor, ген рецептора интерлейкина 23), тесно ассоциированный с вовлечением Th17-лимфоцитарной системы, ERAP-1 (endoplasmic reticulum associated aminopeptidase, аминопептидаза эндоплазматического ретикула) — энзим, участвующий в процессинге пептидов цитоплазмы; KIR-комплекс (killer cell immunoglobulin-like receptor, иммуноглобулин-подобный рецептор клеток-киллеров) [71].

T. Martin с соавторами впервые выполнил полногеномное тестирование с целью изучения генетического региона, ответственного за увеит при АС. В исследование включались пациенты с увеитом как в сочетании с АС, так и без АС. В результате был идентифицирован локус на хромосоме 9 — 9p21–9p24, ассоциированный с увеитом, причем при сравнении с когортой, состоявшей из родственников больных АС, оказалось, что эти генетические ассоциации подтверждены в большей степени для увеита, чем для спондилита [227].

В последнее десятилетие изучаются ассоциации между геном ERAP-1 и различными клиническими проявлениями АС, в том числе ВП. Это важный ген вне HLA-комплекса, участвующий в представлении антигенного пептида и соединении его с молекулой HLA I класса путем «обрезки» пептида до оптимальной длины —

9 аминокислот, что необходимо для образования комплекса HLA-пептид и нормального иммунного ответа [40, 363].

Предположительно развитие системного воспаления связано с aberrантным процессингом антигенного пептида, при котором не происходит нужного «тримминга», образования комплекса с молекулой HLA-27 и элиминации антигена. Кроме участия в представлении пептида, ERAP-1 обеспечивает отщепление с поверхности клетки рецепторов для провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-6. Имеются также данные о том, что ERAP-1, взаимодействуя с липополисахаридом бактерий, может быть вовлечен в активацию макрофагов и индукцию воспаления [363]. Исследования, проведенные испанской популяцией, свидетельствуют о корреляции этого гена с тяжестью течения АС [40]. В свою очередь, D. M. Evans и соавторами продемонстрировано, что ERAP-1 ассоциируется с АС только при наличии HLA-B27; у HLA-B27-негативных лиц ERAP-1 не коррелировал с развитием АС [125]. Накопленные данные позволяют говорить о несомненной роли гена ERAP-1 не только в развитии болезни, но и в определении клинического фенотипа. Так, в ряде исследований в результате генотипирования обширных когорт больных АС были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNPs) и гаплотипы гена ERAP-1, ассоциированные с разными проявлениями АС: спондилитом, артритом, увеитом. При этом авторы подчеркивают, что полиморфизмы ERAP1 и другие гены имеют различное влияние на развитие увеита и спондилита, и генетический риск отличается для разных фенотипических проявлений АС [251, 283].

Полногеномное тестирование, проведенное среди больных АС с увеитом, позволило выявить ряд других ассоциаций, в том числе с локусами, расположенными на 1-й и 2-й хромосомах. Полиморфизмы этих генов находятся в неравновесном сцеплении с полиморфизмами, ассоциированными с ВЗК [282]. Данная генетическая ассоциация подтверждает взаимосвязь ВП, свойственных АС, — увеита и ВЗК, причем эта взаимосвязь может быть обусловлена не только B27, но и другими генами [175, 57]. Это свидетельствует о наличии важных генетических локусов, помимо B27, одни из которых играют протективную роль в развитии увеита при АС, а другие в



сцеплении с В27 инициируют развитие увеита. В качестве одного из протективных генов рассматривался ген ANTXR2 (Anthrax toxin receptor, рецептор сибиреязвенного токсина), однонуклеотидные полиморфизмы которого независимо от наличия В27 ассоциированы с АС, но не с увеитом [282, 257, 182].

Ингибирующее влияние на увеит обсуждалось также в отношении отдельных аллелей генов, кодирующих KIR-рецепторы [211, 212]. Эти гены при взаимодействии с генами HLA-комплекса могут по-разному влиять на отдельные ВП АС. KIR-рецепторы, которые находятся на поверхности естественных клеток-киллеров (NK) и некоторых Т-клеток, могут ингибировать или активировать отдельные клеточные функции, такие, как цитотоксичность и продукция цитокинов. Оказалось, что различные комбинации KIR-HLA реже экспрессировались у пациентов с увеитом и АС в сравнении со здоровой контрольной группой, что позволило говорить об ингибирующем влиянии генов KIR, вовлеченных в активацию NK-клеток, на развитие увеита при АС. По-видимому, HLA-B27 в отсутствие полиморфизмов KIR не способен инициировать ранний ответ NK-клеток и элиминировать антигенный стимул, что может быть одним из звеньев патогенеза увеита при АС [211, 212]. В то же время повышенная экспрессия ряда генов KIR-комплекса выявлялась среди больных ВЗК [218]. Эти данные, с одной стороны, подтверждают полиморфность аллелей генов KIR-комплекса, а с другой — частично объясняют общность и различия в патогенезе и клинической манифестации разных проявлений АС.

Что касается В27-негативных больных, вероятно, в этом случае речь идет об иных генных взаимодействиях и, соответственно, фенотипических проявлениях. Как известно, В27-негативные пациенты могут отличаться от В27-позитивных более поздним началом, редким развитием увеита, но большей вероятностью псориаза, как было показано при анализе когорты DESIR и в других исследованиях [88, 126].

В ряде работ обсуждалась роль гена главного комплекса гистосовместимости MHC A, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом В, в развитии увеита. Этот ген отличается высоким полиморфизмом и часто выявляется

и у В27-положительных, и у В27-отрицательных пациентов с острым ПУ, а также у больных псориазом, язвенным колитом (ЯК) [145, 229].

С развитием увеита оказался ассоциированным генетический регион, расположенный на 16-й хромосоме: ген nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-2 (NOD), который ранее был обнаружен у пациентов с болезнью Крона (БК), АС, псориазом и другими воспалительными заболеваниями с поражением глаз [331]. Известно, что этот ген связан с развитием синдрома Blau — семейного ювенильного системного гранулематоза, редкого заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из основных проявлений которого является увеит. Поскольку АС, БК, реактивный артрит имеют много общих проявлений и могут встречаться у членов одной семьи, можно предположить, что ген NOD-2 подвергается мутации у пациентов с АС с системными проявлениями и может быть вовлечен в развитие увеита и других ВП [331].

Представляет интерес также ген рецептора ИЛ-23, полиморфизмы которого, как было показано в европейской популяции, ассоциированы с развитием различных проявлений АС [319]. Экспрессия этого гена среди больных АС, а также ВЗК и псориазом в разных популяциях существенно превышала данный показатель в здоровой группе контроля, что подтверждает патогенетическую связь между этими заболеваниями и обуславливает присутствие этих ВП у больных АС. Ген ИЛ-23R лоцирован на 1-й хромосоме и высоко экспрессируется в дендритных клетках [261]. Взаимодействие ИЛ-23R и его лиганда, ИЛ-23, способствует продукции ИЛ-17, который, как известно, вовлечен в развитие многих воспалительных заболеваний [59]. Интересно, что, как и в случае с ERAP-1, ИЛ-23R был ассоциирован с развитием АС только у В27-положительных пациентов и, следовательно, влияет на развитие АС посредством взаимодействия с HLA-B27 [107]. Детальный анализ клинических проявлений АС и полиморфизмов ИЛ-23R, выполненный китайскими исследователями, продемонстрировал, что один из этих полиморфизмов — rs 7375018 — тесно ассоциирован с увеитом у больных АС [107]. Исследования канадской популяции также показали наличие полиморфизмов ИЛ-23R, ассоциированных с АС, причем эти же полиморфизмы

были выявлены у больных псориазом и ВЗК [271]. Ассоциация полиморфизмов ИЛ-23R с развитием АС была подтверждена также в метаанализе 10 различных исследований, включающих европейскую и азиатскую популяцию [209].

Другие генетические регионы, ответственные за ВП АС, в том числе псориаз и ВЗК, идентифицировались на 6-й, 16-й, 1-й и 5-й хромосомах, где картированы гены, вовлеченные как во врожденный, так и приобретенный иммунный ответ [312]. Таким образом, общие генетические факторы составляют основу иммунных процессов, вовлеченных в псориаз, ВЗК и другие проявления АС.

Несомненно, эти данные требуют дальнейших подтверждений на широком мультиэтническом материале с тестированием большого количества полиморфизмов, что позволит оценить их роль в определении клинических вариантов АС.

Ключевым цитокином, ответственным за развитие многообразных проявлений АС, несомненно, является ФНО $\alpha$ . Многочисленные исследования, в том числе на животных моделях, подтвердили вовлечение этого цитокина в патогенез АС: у мышей с гиперэкспрессией ФНО $\alpha$  развивался СПА с поражением позвоночника, суставов, глаз, кишечника, причем развитие артрита зависело от экспрессии рецепторов к ФНО $\alpha$  в мезенхимальной ткани [42, 61]. Показано, что ФНО $\alpha$  активирует фактор нуклеарной транскрипции NF- $\kappa$ B, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению рецептора-активатора лиганда нуклеарного фактора каппа-би (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL-зависимого остеокластогенеза) [42]. Увеличение концентрации ФНО $\alpha$  отмечено не только в сыворотке крови больных АС, но и в КПС, где выявлялась гиперэкспрессия и РНК и белка ФНО $\alpha$ , в синовиальной ткани и синовиальной жидкости периферических суставов и других очагах воспаления: в тканях глаза — микроглии, пигментном эпителии сетчатки, мюллеровских клетках, аорте, кишечнике, коже [61, 280, 148, 67, 105]. По данным M. Santos Lacombe и соавторов, уровень ФНО $\alpha$  коррелировал с риском рецидива увеита [304].

ФНО $\alpha$  играет роль в развитии и других проявлениях АС, в частности, нефропатии, ассоциированной с отложением иммуноглобулина А (IgA). Как было

показано К. Lai и соавторами, ФНО $\alpha$  является ключевым медиатором, высвобождающимся из клеток мезангия после отложения в них IgA [195]. Он активирует клетки канальцевого эпителия, что приводит к воспалительным изменениям в интерстиции. ФНО-рецепторы присутствуют на клетках эндотелия клубочков и канальцев, а также на подоцитах. Они экспрессируются у пациентов с нефропатией, связанной с отложением иммуноглобулина А (IgA-нефропатией, IgAN) и играют существенную роль в различных проявлениях болезни: потенцируют системный иммунный ответ и апоптоз почечных Т-клеток, регулируют комплемент-зависимое тканевое повреждение. В свою очередь, экспрессию этих рецепторов регулируют IgA мезангиальных клеток и экзогенный ФНО. Показано, что ФНО-рецепторы после стимуляции IgA мезангиальных клеток участвуют в синтезе ИЛ-6 и апоптозе в подоцитах. Таким образом, ФНО $\alpha$  является важным гуморальным фактором, реализующим взаимодействие клубочков и подоцитов и дальнейшее тубулоинтерстициальное повреждение при IgAN [195].

ФНО $\alpha$  имеет важное значение в патогенезе и других ВП АС: воспаления кишечника, аортита, псориаза. Увеличение концентрации ФНО $\alpha$  выявлялось в очагах поражения кожи у больных псориазом. Продемонстрированы многочисленные провоспалительные эффекты этого цитокина при псориазе, в том числе стимуляция продукции других провоспалительных молекул (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, NF-kB), молекул адгезии (ICAM-1, P-selectin, E-selectin) [344]. Несмотря на то, что ФНО $\alpha$  является промоутером апоптоза посредством соединения с ФНО-1 рецептором, одновременно он активирует пролиферацию кератиноцитов в псориатических бляшках, активируя NF-kB, ингибирующий апоптоз [345].

Установлена роль ФНО $\alpha$  и в патогенезе ВЗК. Показано, что дисрегуляция местного иммунитета в кишечной стенке ведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и воспалению кишечника. Наряду с другими провоспалительными цитокинами ФНО $\alpha$  участвует в регуляции барьерной функции кишечника [152, 48]. Суперсемейство ФНО $\alpha$ -ФНО-рецептор действуют как молекулы-костимуляторы, регулирующие взаимодействие между антиген-презентирующими клетками и лимфоцитами. Экспериментальные данные

показали, что продуцируемый эпителиальными клетками ФНО $\alpha$  индуцирует хронический энтероколит у мышей [49, 116].

Участие ФНО $\alpha$  в патогенезе аортита подтверждалось на животных моделях и в клинической практике. В эксперименте на трансгенных мышах было показано, что активация Т-клеток в условиях дефицита рецептора антагониста ИЛ-1 приводит к развитию ФНО $\alpha$  — зависимого аортита, что не наблюдалось в условиях дефицита ФНО $\alpha$  [232]. Сообщения об успешном применении ингибиторов ФНО $\alpha$  для лечения аортита при АС и других СпА также свидетельствуют о приоритетной роли этого цитокина в патогенезе аортита при АС [76, 332].

В индукции воспаления при АС принимают участие и многие другие биологически активные молекулы. Это семейство ИЛ (17, 12/23, 1,6), хемокины, металлопротеиназы, молекулы адгезии, ассоциированные с различными проявлениями заболевания, в том числе ВП (рисунок 3). Хемокины, как было показано в эксперименте U. Grane и соавторов, вовлечены в воспалительный процесс при увеите. Профиль экспрессии ряда хемокинов, в том числе МР-1 $\alpha$  (макрофагальный воспалительный протеин) и МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин), коррелировал с активностью и прогрессией увеита при СпА [147].

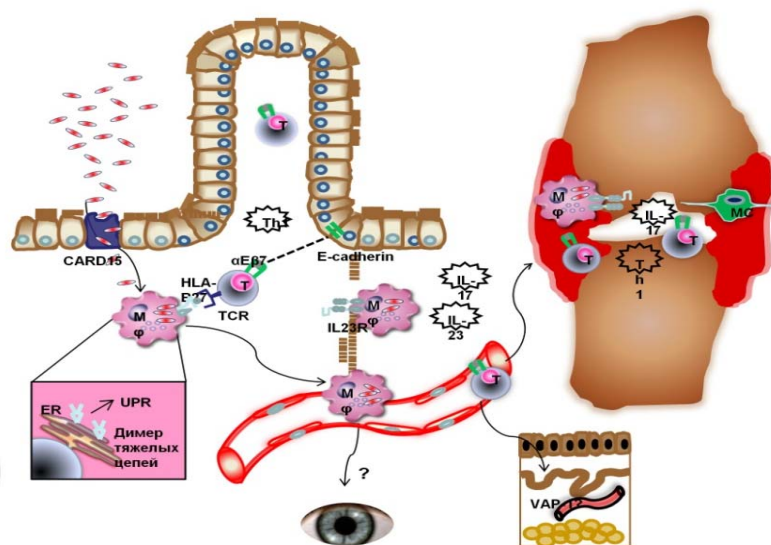


Рисунок 3. Патогенетическая связь воспаления кишечника, суставов, глаз, аорты, кожи при СпА: участие генов HLA-B\*27, IL-23R, ERAP-1, провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ 12/23, 17 [169]

В развитии псориаза ведущую позицию занимают ИЛ-12 и ИЛ-23 — гетеродимерные цитокины, которые продуцируются преимущественно макрофагами и дендритными клетками и оказывают действие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и NK-клеток. ИЛ-23 стимулирует клетки Th17, которые начинают продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ-17, активизирующие, в свою очередь, образование других провоспалительных агентов [276]. По данным О. Shaker и соавторов, при оценке уровня цитокинов в сыворотке крови и псориатических бляшках оказалось, что уровни ИЛ-12 и If- $\gamma$  были достоверно выше в местах поражения кожи, причем экспрессия ИЛ-12 была выявлена в дерме, в то время как If- $\gamma$  — в дерме и эпидермисе, что подтверждало роль этих цитокинов в образовании и формировании псориатических бляшек [306]. ИЛ-23 непосредственно и через другие провоспалительные цитокины, такие, как ФНО $\alpha$  или ИЛ-22, стимулирует кожную инфильтрацию, эритему, эпидермальную гиперплазию и акантоз [305].

В последние годы объектом внимания является ИЛ-17 как важное патогенетическое звено и терапевтическая мишень АС и других СпА. Роль ИЛ-17 в патогенезе поражения скелета и ВП при АС подтверждена многочисленными данными. У больных АС выявлялась большая субпопуляция мононуклеаров периферической крови — Th17-клеток, а также достоверно повышенный в сравнении с группой контроля уровень ИЛ-17А [216, 172, 349]. При этом повышенная экспрессия ИЛ-17 была обнаружена не только в крови, синовии и фасеточных суставах больных АС, но и в других воспалительных регионах, в частности кишечнике и влаге передней камеры глаза [98, 45, 237]. Интраокулярный уровень ИЛ-17 оказался не только выше у больных АС с увеитом в сравнении с неосложненной катарактой, но и выше, чем сывороточный уровень. Высказывалось предположение, что ИЛ-17 может служить дополнительным биомаркером аутоиммунного увеита. Более того, в одном из недавних исследований была выявлена ассоциация между полиморфизмом локуса ИЛ-17А и риском развития панувеита [149, 247]. Таким образом, ИЛ-17 наряду с другими

цитокинами может быть терапевтической мишенью у больных неинфекционными увеитами, в том числе В27-ассоциированными. ИЛ-17 вовлечен в патогенез и других ВП АС, в том числе псориаза. ИЛ-17 стимулирует выработку кератиноцитами хемокинов и других провоспалительных медиаторов, что позволяет расценивать его как своеобразный мост между врожденной и адаптивной иммунной системами в процессе поддержания хронического воспаления. Наряду с другими провоспалительными цитокинами ИЛ-17 индуцирует гиперпролиферацию кератиноцитов, экспрессию ростовых факторов, матриксных металлопротеиназ, что поддерживает хроническое кожное и суставное воспаление [221, 226].

Конкретные механизмы воспалительного процесса, а также причины, по которым воспаление локализуется именно в этих регионах — суставах, глазах, коже, кишечнике, аорте — остаются во многом неясными. Некоторые из этих органов объединяют общие анатомические, биомеханические, патофизиологические особенности, в том числе наличие фиброхряща. Энтезит развивается в фиброхрящевых структурах предположительно вследствие повторяющейся компрессии и микротравматизации, что приводит к aberrantным механизмам тканевой репарации и, возможно, бактериальной сенсилизации и молекулярной мимикрии [235]. Ресничное тело глаза также является местом прикрепления хрусталика фиброзными связками. Своеобразное воспаление энтезисов при увеите подтверждалось обнаружением воспалительного отека инсерций сухожилий мышц цилиарного тела, а также признаками энтезита цинновой связки, непосредственно соединяющейся с цилиарным телом (рисунок 4) [298].

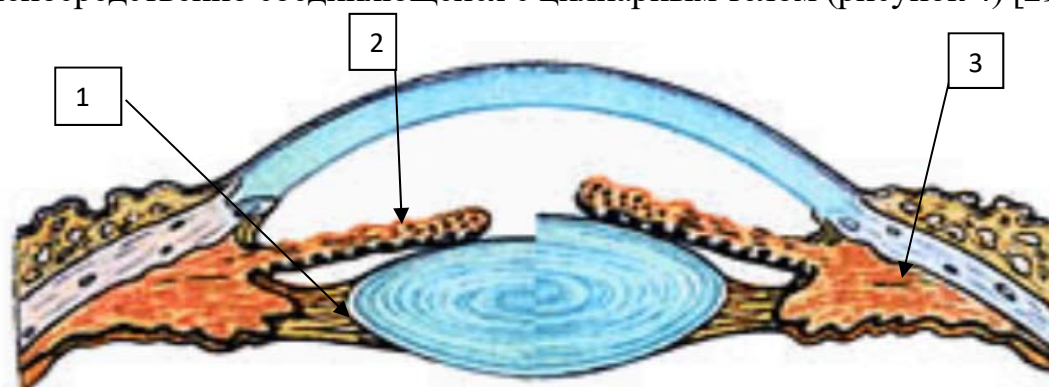
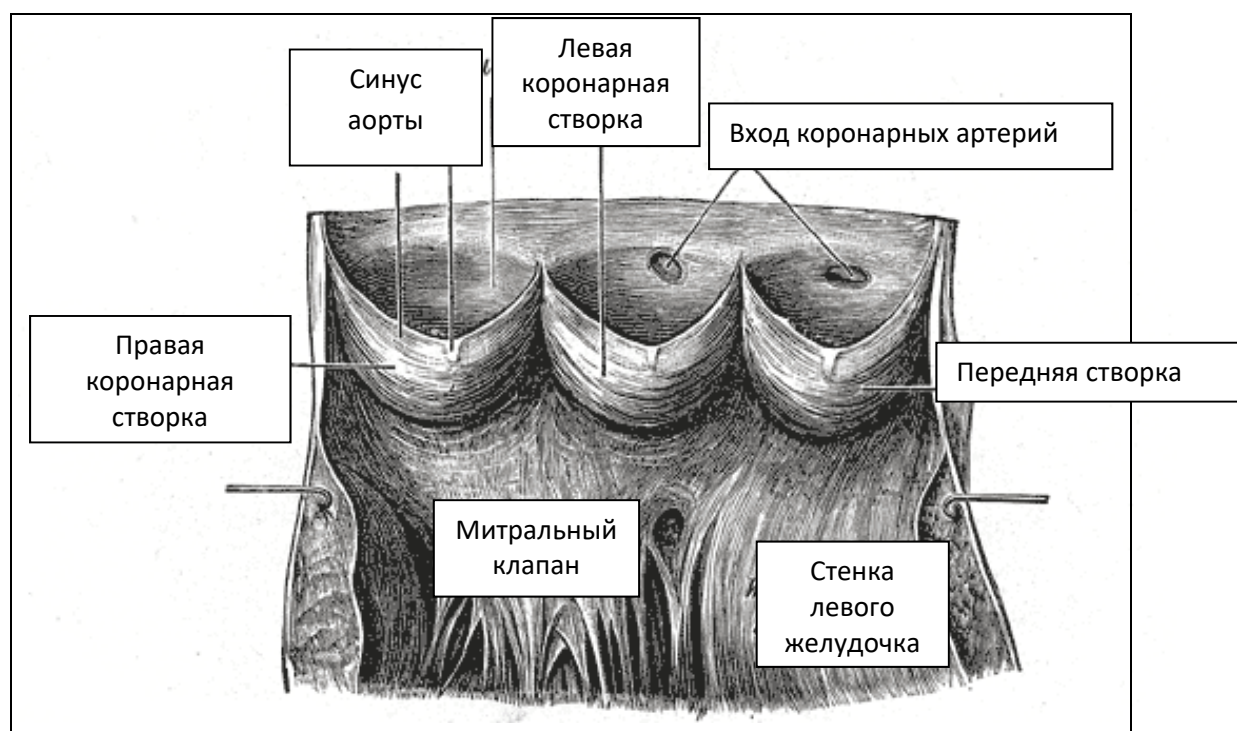


Рисунок 4. Энтезисы переднего отдела глаза:

1 — циннова связка, 2 — сфинктер зрачка, 3 — мышцы цилиарного тела [298]

Таким же субъектом механического стресса могут быть створки аортального клапана, точки прикрепления которого имеют сухожильноподобный фиброзный слой, сходный с энтезисом, и также подвержены микроповреждению, воспалению и оссификации (рисунок 5) [235].



*Рисунок 5.* Прикрепление створок аортального клапана на границе аорты и левого желудочка [235]

Таким образом, сложный многоступенчатый каскад, обусловленный наследственными факторами и реализующийся посредством ряда биологически активных молекул, приводит к развитию воспалительного процесса как в осевом скелете, суставах и энтезисах, так и в других органах — глазах, сердце, аорте, кишечнике, коже.

## 1.2. Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита

Впервые на частое поражение глаз, кожи и внутренних органов при АС и других СпА обратили внимание основоположники концепции СпА V. Wright и



М. Moll [353–355]. М. Khan, говоря о расширении спектра СпА, предполагал многообразие как форм СпА с учетом всех недифференцированных и перекрестных вариантов, так и клинических проявлений, когда наряду со спондилитом и артритом присутствуют увеит, аортит, колит и т. д. [187]. Дальнейшие многочисленные наблюдения подтверждали тесную ассоциацию поражения скелета и внесуставных проявлений АС и других СпА. Так, по результатам оценки бельгийской когорты у 42–44% больных АС сопровождается каким-либо из ВП [336].

Однако, несмотря на длительную историю изучения АС, до сих пор существует много нерешенных вопросов и противоречий, касающихся ВП: отсутствует общепринятое определение ВП, а также четкое разграничение ВП, осложнений и коморбидности. Это, в свою очередь, вызывает разногласия в оценке частоты и тяжести различных ВП. Подобная ситуация не уникальна для АС. Ранее отечественные ревматологи активно обсуждали проблему ВП ревматоидного артрита. О. М. Фоломеева в дискуссионной статье, посвященной системным проявлениям ревматоидного артрита, подчеркивала необходимость «унифицированного перечня внесуставных проявлений ревматоидного артрита со строгой дефиницией каждого». При этом обращалось внимание на несовершенство многих зарубежных классификаций ревматоидного артрита, в которых чрезвычайно вольно толковалось понятие ВП, включавших в себя и общеконституциональные признаки системного воспаления (лихорадка, потеря веса), и остеопороз, и цервикальную миелопатию [34].

Что касается АС, то в литературе можно встретить данные, свидетельствующие об отсутствии единого взгляда на ВП. Нередко смешиваются собственно ВП, осложнения и коморбидные состояния. Так, в ряду ВП могут фигурировать такие гетерогенные симптомы и синдромы, как спонтанный пневмоторакс, дыхательная недостаточность, ночное апноэ [242]. В статье С. Rodrigues и соавторов амилоидоз, «синдром конского хвоста» также отнесены к ВП, хотя логично эти состояния расценивать как осложнения АС [285]. Не менее странно видеть среди ВП остеопороз и переломы позвоночника [118]. Напротив, в

испанской когорте больных спектр ВП ограничивается увеитом, псориазом и ВЗК, и не упоминаются поражение сердца аорты, IgAN [361].

Что следует относить к ВП? В чем их отличие от осложнений и коморбидных состояний? Четкого ответа на эти вопросы в современных литературных источниках нет, по крайней мере в отношении АС и других СпА. Международной группой по оценке СпА (Assessment of SpondyloArthritis International Society) до сих пор не разработано каких-либо дефиниций ВП этой группы болезней, а также рекомендаций по их диагностике и ведению. Однако данная организация рекомендует к истинным ВП относить поражения глаз, кожи, кишечника, урогенитального тракта, в то время как проявления со стороны сердца и почек рассматривает вне концепции СпА (not concept related), так как они выявляются крайне редко, на поздних стадиях болезни и протекают субклинически [369]. Тем не менее воспалительные процессы этих органов, как было сказано выше, также обусловлены экспрессией антигена В27 и опосредованы провоспалительными цитокинами — ФНО $\alpha$ , ИЛ-17.

Данные о частоте и выраженности ВП АС в различных публикациях выглядят также противоречивыми. С одной стороны, их весьма оптимистично характеризуют как редкие и не влияющие на качество жизни и исход болезни, с другой — как частые и серьезно ухудшающие прогноз [123, 124, 317]. Так, результаты 12-летнего наблюдения когорты OASIS (216 пациентов с АС) продемонстрировали, что ВП (увеит, ВЗК, псориаз) не ассоциировались с функциональными нарушениями и рентгенологическим прогрессированием болезни [124]. Развитие ВП *de novo* было отмечено за 12-летний период у 27 из 216 (12,5%) пациентов, что позволило авторам сделать вывод о нечастом развитии ВП при АС [123]. При этом не учитывалась тяжесть собственно ВП, связанные с ними осложнения, снижение качества жизни. Анализ когорты AQUILES, включавшей 513 больных СпА, в том числе 285 АС, продемонстрировал развитие ВП у 16 из 285 (5,6%) человек за двухлетний период (отношение шансов (ОШ) 5,6), из которых наиболее частым был увеит — 13 случаев (ОШ 4,6) [139]. В этой работе оценивались увеит, псориаз и ВЗК без учета кардиальной и почечной патологии. В

метаанализе 8 исследований, включавшем 2236 пациентов с АС, также учитывались увеит, псориаз и ВЗК. Частота увеита составила 23%, псориаза — 10,2%, ВЗК — 4,1% [104]. По мнению российских экспертов по изучению СпА, предпринявших попытку определить и систематизировать ВП в процессе создания отечественной классификации АС, к ВП АС следует относить увеит, поражение сердца и аорты, кожи, почек, кишечника [38].

Среди обширного спектра разнородных клинических синдромов и симптомов, сопровождающих АС, поражения этих органов заслуживают более детального рассмотрения. Как показывают данные литературы и собственные наблюдения, они связаны между собой и с поражением опорно-двигательного аппарата общими генетическими и иммунными механизмами и могут влиять на течение и общий прогноз болезни.

### 1.2.1. Увеит

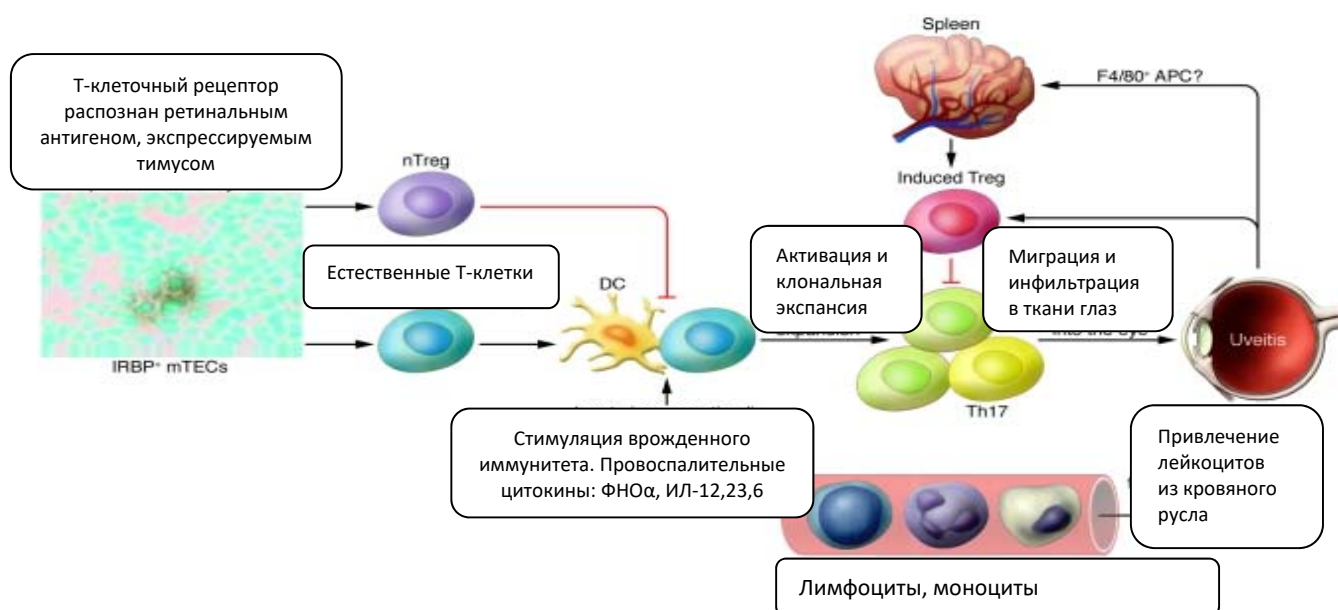
Увеит — наиболее типичное ВП и своеобразный маркер АС, частота которого составляет, по данным разных авторов, от 20 до 40% [228, 127]. Несколько чаще увеит развивается у мужчин: они составляют примерно 60% пациентов с увеитом при АС [289, 228]. Несмотря на хорошо известную ассоциацию воспаления глаз с АС, в вопросах взаимоотношения увеита и спондилита остается много неясного. Почему при АС сочетается поражение этих органов? Что объединяет такие разные и удаленные друг от друга структуры, как глаза и суставы? Почему при АС преобладает одностороннее поражение (во время атаки воспаляется только один глаз), и при этом в патологический процесс вовлекается преимущественно передний отрезок глаза? Помимо теории энтезного стресса в разные годы предлагались и другие объяснения вовлечения глаз в патологический процесс при АС. По мнению ряда авторов, в основе развития глазного и суставного воспаления при АС и других СпА лежат некоторые общие морфогенетические механизмы развития сустава и передней камеры глаза [127, 290]. И сустав, и передняя камера глаза представляют собой полые структуры,

высланные изнутри фибробластами и дендритными макрофагами, которые развиваются из мезенхимальной ткани. И в суставах, и в глазах имеются как неваскуляризированные ткани (роговица, хрусталик, хрящ), которые депонируют различные антигены, в том числе микробные, так и густо васкуляризированные ткани (увеальный тракт, синовиальная оболочка), которые легко подвергаются воспалению [228, 127]. При этом микробные антигены могут длительно существовать в этих тканях и вызывать воспалительную реакцию. Структуры глаза и сустава имеют в своем составе общие компоненты: коллаген 2-го типа, агрекан, гиалуроновую кислоту [291]. В поддержании глазного воспаления имеет значение также густая сосудистая сеть увеального тракта с медленным током крови, что способствует персистенции инфекционных и других антигенов [291, 186].

В ряде работ обсуждалась роль грамотрицательных микроорганизмов в развитии глазного и суставного воспаления при АС, в частности, *Klebsiella pneumoniae*. В копрокультуре больных АС с увеитом R. Ebringer выявлял повышенную частоту этого микроорганизма, подтверждая патогенетическое значение *Klebsiella pneumoniae* в развитии увеита и спондилита [113, 114]. В исследованиях D. Careless, D. Larkin у В27-положительных пациентов с острым ПУ выявлялись достоверно чаще в сравнении с группой контроля высокие титры антител к *Yersinia enterocolitica* [78, 201].

Известно также, что воспалительный процесс в суставах и глазах при АС индуцируется посредством CD4+Т-клеток (хелперов). В нормальных условиях противовоспалительный ответ на антигены, попадающие в глаз, обеспечивается CD8+ Т-клетками, секретирующими трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$  и подавляющими таким образом функцию CD4+Т-клеток. Этот Т-клеточный ответ известен под названием anteriorchamber-associated immune deviation (ACAID) [127]. При нарушении противовоспалительного порога уровень TGF- $\beta$  снижается, повышается уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-12/23, матриксных металлопротеиназ и других провоспалительных цитокинов (рисунок 6) [79]. В экспериментах на мышях эндотоксин-индуцированный увеит был приостановлен интраперитонеальным введением TGF- $\beta$ , что подтверждало противовоспалительный эффект TGF- $\beta$  в

отношении передней камеры глаза. Аналогичный эффект давал также ИЛ-10, назначавшийся внутривенно.



*Рисунок 6.* Основные этапы патогенеза увеита, воспроизведенные на животной модели: ретинальный антиген, экспрессируемый тимусом, распознается Т-клеточным рецептором; под действием повреждающего сигнала естественные Т-клетки дифференцируются в патогенные эффекторные клетки; они подвергаются клональной экспансии под воздействием провоспалительных цитокинов, мигрируют в глаз, проникают через гематофтальмический барьер и привлекают воспалительные клетки из кровяного русла [79]

Ключевую роль в развитии увеита при АС играют Т-клетки и макрофаги, экспрессирующие ФНО $\alpha$  и другие провоспалительные цитокины, что было подтверждено в недавних исследованиях [228, 79]. Несмотря на то, что взаимосвязь увеита и АС не вызывает сомнений, периодически обсуждается вопрос об их нозологической самостоятельности как двух разных заболеваний, сосуществующих у одного пациента. В качестве доказательства рассматриваются случаи независимого друг от друга течения этих процессов, отсутствия корреляции тяжести суставного и глазного воспаления. Хорошо известно, что эпизод увеита может развиваться в период ремиссии спондилита/артрита или предшествовать началу АС. Напротив, при тяжелом поражении опорно-двигательного аппарата у пациента может быть единственная атака увеита. Наконец, с внедрением в

практику ингибиторов ФНО $\alpha$  появились свидетельства различного воздействия этих препаратов на спондилит и увеит, что также можно расценивать как косвенный признак разной природы этих заболеваний: в отдельных случаях, несмотря на успешное воздействие на спондилит/артрит, возможно ухудшение течения увеита [215, 180].

В исследовании J. Kezic и соавторов также получены данные, демонстрирующие взаимоотношение увеита и АС [186]. В работе использована экспериментальная модель — мыши, иммунизированные человеческим аггреканом. Ранее J. Zou было продемонстрировано, что G1-домен аггрекана человека может быть аутоантигеном при АС [367]. У иммунизированных аггреканом животных развивался артрит, спондилит, увеит. В этой же работе продемонстрировано, что Th1-зависимый цитокин IF- $\gamma$  может играть противоположную роль в отношении увеита и артрита/спондилита: в отсутствие этого цитокина существенно ухудшалось течение увеита, но одновременно уменьшалась выраженность артрита и спондилита. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что в развитии увеита и артрита могут принимать участие разные медиаторы воспаления, несмотря на общие этапы и механизмы патогенеза этих состояний и частое сочетание увеита и спондилоартрита при АС [341, 367]. Следует отметить также, что основоположники концепции СпА J. Moll и V. Wright представляли увеит самостоятельным заболеванием из круга СпА, которое может давать клинические «перекресты» с АС или другими вариантами СпА [241]. В связи с этим вопрос, является ли увеит ВП АС или самостоятельным HLA-B27-ассоциированным процессом, до настоящего времени остается предметом дискуссий.

Увеит при АС, в соответствии с традиционными представлениями, является острым воспалительным процессом, с преимущественным поражением переднего отрезка глаза (иридоциклит). При АС в большинстве случаев поражение одностороннее, и во время обострений может вовлекаться то левый, то правый глаз

(поочередное воспаление) [289]. АС не свойственно изолированное поражение заднего отрезка глаза (сетчатка, хориоидея), однако в ряде случаев, начинаясь как иридоциклит, воспалительный процесс может переходить на задние отделы глаза с развитием макулярного отека, вовлечением хориоидеи, зрительного нерва [106, 284]. Увеит при АС протекает в виде клинически манифестного воспаления с болевым синдромом в области глаза, светобоязнью, слезотечением, нередко ухудшается зрение [19]. При осмотре выявляется инъекция глазного яблока, чаще перикорнеальная (в области корнеосклерального соединения) или смешанная. В передней камере глаза определяются воспалительные клетки, что создает помутнение влаги передней камеры. Вследствие скопления клеточных элементов, склеенных фибрином, образуются преципитаты, которые могут оседать на задней поверхности роговицы. В результате воспаления в структурах глаза могут образоваться синехии: задние — спаивание зрачкового края радужки с передней капсулой хрусталика и передние — сращения роговицы и радужки. В отдельных случаях при выраженном воспалении с большим количеством фибрина и воспалительных клеток на дне передней камеры глаза выпадает осадок — гипопион [19, 15, 16, 25]. Большинство классификаций увеита учитывают анатомическую локализацию, характер течения, этиологию (таблицы 1, 2) [19, 15, 366].

**Таблица 1.** Анатомическая классификация увеита [366]

Тип	Первичная локализация воспаления	Синоним
ПУ	Структуры передней камеры	Ирит, иридоциклит
Интермедиарный (промежуточный)	Плоская часть ресничного тела, стекловидное тело	Парспланит
Задний увеит	Сетчатка, хориоидея	Фокальный, мультифокальный, диффузный хориоидит. Хориоретинит Нейроретинит
Панувеит	Структуры передней камеры, стекловидное тело, сетчатка, хориоидея	

**Таблица 2.** Классификация увеита по началу, длительности, течению [366]

Категория	Описание	Комментарии
Начало	Острое/постепенное	–
Длительность	Лимитированный Персистирующий	меньше 3 мес. больше 3 мес.
Течение	Острый  Рецидивирующий  Хронический	Эпизоды характеризуются острым началом и лимитированной длительностью. Рецидивирующие эпизоды разделены периодами ремиссии без лечения в течение 3 мес. и больше.  Персистирующий увеит, рецидивы меньше чем через 3 мес. после прекращения лечения

Для оценки воспалительной активности увеита Международной группой по изучению увеита (International Uveitis Study Group) предложены критерии активности ПУ, которые учитывают количество воспалительных клеток в передней камере глаза, степень помутнения влаги передней камеры, степень помутнения стекловидного тела (приложение 4). Динамика этих параметров позволяет судить как о наличии обострения или ремиссии, так и об эффективности проводимой терапии. В соответствии с этими критериями выделяется 4 категории активности: неактивный увеит, нарастание активности, снижение активности, ремиссия [366, 168].

В 2017 г. группой экспертов разработан и валидирован композитный индекс активности увеита — UVEitis Disease Activity Index, UVEDAI [265]. Индекс включает 7 доменов, которые учитывают воспалительную реакцию передней камеры глаза и стекловидного тела, макулярный отек, васкулит сосудов сетчатки, наличие и число ретинальных и хориоидальных очагов, неврит зрительного нерва, а также оценку активности увеита пациентом по визуально-аналоговой шкале. Таким образом, оценивается как передний, так и задний отрезок глаза, что позволяет более полно судить о выраженности глазного воспаления.

Отличительной особенностью увеита при АС является рецидивирующее течение. При этом у некоторых пациентов может наблюдаться несколько обострений в год [289]. Тем не менее во многих источниках звучит мнение о



доброкачественном течении и благоприятном прогнозе увеита при АС: «атаки редко продолжаются более 2–3 нед., успешно контролируются местным применением противовоспалительных капель и инъекций и редко приводят к потере зрения» [357, 146]. Как было сказано выше, практически необходимым условием для развития увеита при АС является HLA-B27. В связи с этим наличие или отсутствие этого антигена при увеите может использоваться как диагностический признак на ранней стадии АС [334]. В отдельных случаях при затяжном течении увеит при АС может трансформироваться в задний или панувеит [106, 284]. Так, С. Rodrigues и соавторы описывали пациентов с хроническим В27-ассоциированным серонегативным артритом в сочетании с увеитом с тяжелым поражением заднего сегмента глаза и непосредственной угрозой зрению, а Н. Уу и соавторы у 13,4% пациентов с В27-ассоциированным увеитом выявляли кистовидный отек макулы [284, 334]. В публикации М. Huhtinen и соавторов представлено наблюдение 5В27-позитивных пациентов со СпА, у которых воспаление дебютировало как ПУ, но в дальнейшем вовлекались задние отделы глаза, что было расценено как панувеит. Таким образом, при наличии заднего или панувеита в сочетании с клиническими признаками СпА выявление HLA-B27 может оказаться дополнительным аргументом в пользу предполагаемого диагноза [167].

Примерно у 50% больных В27-позитивным ПУ (В27+ ПУ) не выявляются признаки АС и других СпА. Что представляют собой эти варианты увеита: самостоятельное заболевание глаза, начальную стадию АС или некий неполный вариант АС? Пытаясь ответить на этот вопрос, F. Rivera-Civico и соавторы исследовали популяции лимфоцитов у пациентов с острым ПУ со СпА и без него [281]. У пациентов с идиопатическим В27+ ПУ отмечалось более низкое содержание CD4CDR45+ Т-клеток (9,49%), чем у пациентов со СпА (10,16%), и более высокое содержание CD4CD45– Т-клеток (7,89%) в сравнении с пациентами со СпА (6,81%). Тем не менее существенные различия в клинических проявлениях и течении увеита между пациентами этих групп не выявлены, что может свидетельствовать в пользу иммунопатогенетической общности увеита и СпА. В

ряде работ высказывалось мнение, что «глаза и суставы являются равнозначными мишенями некоего В27-ассоциированного патологического процесса и могут в разное время выступать в разнообразных сочетаниях друг с другом» [128, 243].

В то же время в недавнем исследовании Р. Yang и соавторов при сравнении 581 пациента с В27+ ПУ с АС и 475 пациентов с В27+ ПУ без АС было показано, что в группе АС было больше мужчин, чаще наблюдалось двустороннее или поочередное поражение глаз, фибринный выпот в передней камере глаза, синехии, вторичная глаукома, катаракта, снижение остроты зрения в сравнении с больными без АС, что свидетельствует о более тяжелом течении увеита при наличии АС [358]. Вероятно, ответить на вопрос, является ли В27+ ПУ самостоятельной нозологической единицей, начальным проявлением АС или его abortивным вариантом, поможет длительное систематическое наблюдение за большими группами таких пациентов. По-видимому, это достаточно гетерогенная категория больных, и в каждом случае процесс может эволюционировать по-разному. Возможно, существуют дополнительные генетические или иммунологические маркеры, определяющие дальнейшее течение В27+ ПУ, которые еще предстоит идентифицировать.

Не совсем ясна нозологическая принадлежность синдромов, объединяющих В27-ассоциированный увеит с отдельными признаками СпА: энтезитом, серонегативным артритом или дактилитом. В любом случае даже при отсутствии жалоб со стороны позвоночника и суставов обнаружение HLA-B27 при увеите следует принимать во внимание в плане возможности развития у таких пациентов заболевания из группы СпА, а при рецидивирующем течении увеита вероятность СпА повышается. Такие пациенты нуждаются в детальном обследовании с целью активного выявления признаков СпА.

Лечение увеита при АС требует совместных усилий офтальмологов и ревматологов. Офтальмологу, несомненно, принадлежит приоритетная роль в первичной оценке клинических проявлений увеита и анатомической локализации воспаления, выявлении осложнений и морфологических особенностей, характерных для разных форм увеита, что позволяет правильно классифицировать

увеит. Ревматолог, учитывая результаты офтальмологического обследования, лабораторных и инструментальных данных, может установить связь увеита с тем или иным ревматическим заболеванием, в том числе АС, и назначить системное противовоспалительное лечение с учетом поражения глаз.

Тактика лечения увеита зависит от локализации воспалительного процесса (передний, задний или панuveит), активности воспаления, наличия осложнений. Лечение увеита при АС включает два этапа: купирование атаки и предотвращение рецидивов. Для купирования острого ПУ, типичного для АС, широко используются глюкокортикоидные капли и инъекции в сочетании с мидриатиками. При своевременном применении этих препаратов во многих случаях бывает достаточно для купирования увеита [19, 18, 14]. Противорецидивное лечение воспаления глаз включает системное применение НПВП, которые активно воздействуют не только на позвоночник и суставы, но и на глазное воспаление. При вовлечении задних отделов глаз, панuveите, при непосредственной угрозе потери зрения возможно назначение ГК системно.

В случае часто рецидивирующего течения увеита к лечению подключаются БПВП. Применительно к АС в круг интересов попадает прежде всего сульфасалазин. Этот препарат чаще других БПВП используется у пациентов с АС и другими СпА. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению АС сульфасалазину отдается приоритет перед другими БПВП для лечения больных с вовлечением периферических суставов [28, 62]. Что касается оценки эффективности сульфасалазина в отношении увеита, то таких работ мало. Немногочисленные данные свидетельствуют о способности этого препарата предотвращать рецидивы увеита. Однако 2 исследования, на которые обычно ссылаются, проведены на небольших группах больных (10 и 22 пациента) с разными типами увеита, для сравнения использовались группы без лечения [52, 250]. Пациенты с АС, как правило, постоянно принимают НПВП, которые также воздействуют на увеит. В связи с этим достаточно сложно оценить реальный вклад сульфасалазина в предотвращение обострений увеита у больных АС. Также немногочисленны данные по эффективности других БПВП в отношении увеита.

Имеются свидетельства эффективности метотрексата, циклоспорина А, азатиоприна [138, 249, 143, 46, 109, 178, 231, 263, 302, 4] (таблица 3).

**Таблица 3.** Эффективность БПВП в лечении увеита

Исследование	Препарат /препарат сравнения	Количество больных	Длительность лечения	Пациенты, достигшие ремиссии / низкой активности увеита* (%)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	<i>p</i>
M. Dougados, 1993 [109]	Сульфасалазин 2 г	22	19 мес.	–	29,5/18,4	0,01
J. Mathews, 1969 [231]	Азатиоприн 100 мг/плацебо	16	3 мес.	–	–	>0,05
J. M. Benitez-Del-Castillo, 2000 [52]	Сульфасалазин /без лечения	22 (10/12)	3 года	–	0,3/0,67	0,016
C. Samson, 2001 [302]	Метотрексат min 7,5 мг	104	16 мес.	81,4	–	–
S. Muñoz-Fernández, 2003 [250]	До лечения/сульфасалазин	10	3 года	–	3,4/0,9	0,007
S. Muñoz-Fernández, 2009 [249]	До лечения/метотрексат	10	3 года	–	3,4/0,89	0,011
S. Gangaputra, 2009 [138]	Метотрексат 12,5–22,5 мг	126	0,7 лет	67,2/71,6	–	–
S. Pasadhika, 2009 [263]	Азатиоприн 150 мг	21	1 год	34,6/42,6	–	–
R. Kacmaz, 2010 [178]	Циклоспорин А	75	1 год	54,1/85,8	–	–
A. Bachta, 2016 [46]	До лечения/метотрексат 15 мг	19	3,3 года	–	2,12/0,11	0,01

*Примечание:* активность увеита оценивалась в соответствии с рекомендациями международной группы по изучению увеита (International Uveitis Study Group) [366, 168].

В исследовании S. Gangaputra и соавторов фигурируют разные типы увеитов, включая парспланит, панувеит, ретинальный васкулит и другие варианты глазного воспаления [138]. В исследование S. Muñoz-Fernández и соавторов включены всего 10 пациентов с ПУ, у которых число обострений увеита в течение 1 года лечения метотрексатом достоверно снизилось — с  $3,4 \pm 0,52$  до  $0,89 \pm 1,17$  ( $P=0,011$ ) в сравнении с периодом до приема метотрексата [249]. В большинство исследований

включены пациенты с увеитами различного происхождения, в том числе при АС и других Спа. Исследований по сравнительной оценке разных БПВП для лечения увеита не проводилось.

В случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита назначается более активная терапия — ингибиторы ФНО $\alpha$ , которые, в соответствии с данными многих исследований, превосходят традиционную терапию по эффективности в отношении увеита. С 2001 г. до настоящего времени опубликовано много данных, касающихся влияния ингибиторов ФНО $\alpha$  на течение увеита: вначале — первых зарегистрированных для лечения АС препаратов — инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, позже — голимумаба и цертолизумаба пэгола (таблица 4).

**Таблица 4.** Эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  в отношении увеита при АС

Исследование	Препарат	Количество больных	Длительность лечения (мес.)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	<i>p</i>
J. Davis, 2003 [100]	Этанерцепт	138	10	39/3	0,01
J. Braun, 2005 [65]	Инфликсимаб	90	8	-/3,4	0,01
	Этанерцепт	297		-/7,9	
	Плацебо	190		-/15,6	
S. Guignard, 2006 [150]	Этанерцепт	13	15	54,6/58,5	0,92
	Инфликсимаб	25		47,4/9,0	0,03
	Адалимумаб	8		60,5/0	0,001
M. Rudwaleit, 2009 [294]	Адалимумаб	1250	3	15/7,4	0,001
T. Cobo-Ibanes, 2008 [92]	Этанерцепт	10	36	34,3/60	0,001
	Инфликсимаб	9		61,7/2,4	
J. Sieper, 2010 [309]	Этанерцепт	508	—	-/8,6	0,03
	Плацебо	249		-/19,3	
J. van Denderen, 2014 [335]	Адалимумаб	77	3	68/14	0,001
S. Heslinga, 2016 [162]	Голимумаб	93	12	9,8/2,2	0,001
V. Calvo-Río [77]	Голимумаб	15	24	5/0,5	0,001
S. Yazgan, 2017 [359]	Голимумаб	12	11	—	
M. Rudwaleit, 2016 [296]	Цертолизумаб пэгол	218	24	-/3	0,03
	Плацебо	107		-/10	
E. Lie, 2017 [214]	Этанерцепт	354	24	23,1/55,2	0,04
	Инфликсимаб	605		31,7/25,9	
	Адалимумаб	406		29,9/15,7	
J. Lee, 2018 [206]	Адалимумаб	22 (хронический увеит)	6	50% улучшение в 90% глаз	—

По результатам этих исследований можно сделать следующие выводы: во-первых, ингибиторы ФНО $\alpha$  достоверно снижают частоту обострений увеита у больных АС; во-вторых, антитела к ФНО $\alpha$  (инфликсимаб и адалимумаб) превосходят по эффективности растворимые рецепторы (этанерцепт).

В литературе и на практике неоднократно встречались также случаи парадоксального развития увеита у пациентов, получающих антицитокиновую терапию. Описаны случаи как ухудшения течения увеита у больных с увеитом в анамнезе, так и манифестации увеита *de novo* на фоне генно-инженерной терапии [322, 308, 6]. В то же время другие клинические проявления АС — артрит, спондилит — успешно контролировались ингибиторами ФНО $\alpha$ . Обострения увеита регистрировались как у больных АС, так и при других Спа — псориатическом артрите (ПсА), ювенильном хроническом артрите [6, 91, 270, 70].

В качестве доказательства зависимости обострения увеита от применения ингибиторов ФНО $\alpha$  рассматривалась хронологическая связь между введением препарата и развитием увеита, что наблюдалось в большинстве случаев. При этом повторное введение препарата после купирования атаки увеита вновь приводило к обострению воспаления глаза. Еще одно интересное наблюдение заключалось в том, что увеит, развившийся на фоне применения ингибиторов ФНО $\alpha$ , отличался особой тяжестью и активностью, нередко быстрым развитием серьезных осложнений с потерей зрения [322]. Чем можно объяснить такую реакцию в ответ на лечение мощными противовоспалительными препаратами, существуют ли клинические или генетические предикторы парадоксального ответа со стороны глаз на лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ , какие из этих препаратов более успешны в отношении увеита — эти вопросы, по-видимому, могут быть предметом дальнейших исследований.

В публикации L. Lim и соавторов были представлены обобщенные данные по случаям развития увеита на фоне применения ингибиторов ФНО $\alpha$  с использованием баз данных регистрации нежелательных явлений в период 1998 по 2006 г. [215]. При подсчете всех эпизодов увеита, отмеченных в этот период, при лечении тремя ингибиторами ФНО $\alpha$  (этанерцептом, инфликсимабом и

адалимумабом) оказалось, что с терапией этанерцептом было ассоциировано 43 случая увеита, инфликсимабом — 14 случаев, адалимумабом — 2 случая [215]. В исследовании Т. Собо-Ибаñez и соавторов фигурировали пациенты со СПА (15 с АС, 2 с недифференцированным СПА и 2 с ПсА) с увеитом в анамнезе, получавшие ингибиторы ФНО $\alpha$  [92]. 10 из 19 пациентов получали этанерцепт и 9 — инфликсимаб. При этом у пациентов, получавших инфликсимаб, частота случаев увеита составила 61,73 на 100 пациенто-лет до начала лечения и 2,64 — в период применения инфликсимаба, среди получавших этанерцепт — 34,29 до и 60 — после начала лечения,  $p=0,041$ . В других публикациях представлены сходные данные [180, 154].

Таким образом, большинство случаев обострений увеита, связанного с применением ингибиторов ФНО $\alpha$ , ассоциированы с терапией этанерцептом. Аналогичные различия в эффективности антител к ФНО $\alpha$  и растворимых рецепторов существуют также и при других заболеваниях, например при БК. В чем причина такого разного воздействия ингибиторов ФНО $\alpha$  на воспаление суставов, глаз, кишечника остается неясным. Вероятно, ключом к пониманию биологических эффектов этих препаратов являются отличия в их структуре и механизмах действия. Высказываются следующие гипотезы, объясняющие этот феномен:

1) дополнительный ингибирующий эффект этанерцепта в отношении ФНО- $\beta$  (лимфотоксина- $\alpha$ ) [215]. В то же время ФНО- $\beta$ , как было показано на животных моделях, также ассоциирован с развитием увеита, поэтому этанерцепт, казалось бы, должен даже в большей степени предотвращать развитие увеита;

2) различное воздействие антител к ФНО $\alpha$  и растворимых рецепторов на апоптоз. Этанерцепт, в отличие от антител к ФНО $\alpha$ , не активирует апоптоз и не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности, что имеет значение при ряде воспалительных заболеваний, в результате чего увеличивается период полувыведения ФНО $\alpha$  из тканей глаза и повышается риск развития воспаления [215,180,154];

3) этанерцепт, являясь растворимым рецептором к ФНО $\alpha$ , стимулирует Т-клеточный цитокиновый ответ, в то время как инфликсимаб и адалимумаб его

подавляют, оказывая более быстрый и непосредственный противовоспалительный эффект [154].

М. Killian и соавторы предположили возможную роль генетической предрасположенности к развитию увеита на фоне анти-ФНО-терапии. Сообщалось о двух родственных пациентках (кузинах) с аксиальным СпА, у которых развился увеит на фоне лечения этанерцептом. Генетическое исследование позволило идентифицировать локусы на 9-й хромосоме, ответственные, по мнению авторов, за развитие увеита на фоне применения этанерцепта [189, 227]. Авторы считают, что следует продолжать генетические исследования в поисках специфического гена в этом регионе, ответственного за развитие увеита, а пациентам с семейным анамнезом увеита — избегать назначения этанерцепта.

Таким образом, результаты многочисленных наблюдений демонстрируют, что ингибиторы ФНО $\alpha$  при сходной эффективности в отношении артрита и спондилита могут по-разному воздействовать на увеит при АС: антитела к ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб) более эффективно, чем растворимые рецепторы (этанерцепт), уменьшают частоту обострений увеита и, по-видимому, реже провоцируют увеит *de novo*.

Постепенно накапливается опыт по изучению воздействия на увеит и других ингибиторов ФНО $\alpha$  — голимумаба, цертолизумаба пэгола. В одной из первых работ по оценке эффективности голимумаба в отношении увеита при СпА наблюдались 15 пациентов с различными вариантами СпА и увеитом: 8 — с рецидивирующим острым ПУ и 7 — с хроническим увеитом [77]. До начала терапии голимумабом все получали различные БПВП, 10 — ингибиторы ФНО $\alpha$ : 7 — этанерцепт, 7 — адалимумаб, 6 — инфликсимаб, 1 — цертолизумаб. Голимумаб назначался в стандартной дозе 50 мг в мес. подкожно. У большинства пациентов отмечался положительный эффект в виде уменьшения отека и количества воспалительных клеток в камерах глаз, улучшения зрения. Сходные данные получены и в других исследованиях с использованием голимумаба [162, 359].



Частота атак увеита на фоне применения цертолизумаба пэгола оценивалась по результатам многоцентрового исследования RAPID-axSpA у пациентов с аксиальным СПА [296]. Частота эпизодов увеита на 100 пациенто-лет сравнивалась в группе цертолизумаба и плацебо. По результатам 24-недельного плацебо контролируемого периода частота увеита была достоверно ниже в группе цертолизумаба в сравнении с плацебо — 3,0 и 10,3 на 100 пациенто-лет соответственно и продолжала оставаться низкой до 96-й нед. лечения.

Перспективным представляется изучение воздействия на увеит при АС и других генно-инженерных препаратов, в частности направленных против ИЛ. Большой интерес вызывает препарат секукинумаб, представляющий собой моноклональные антитела, направленные против ИЛ-17. ИЛ-17 секретируется Th-17 клетками и рассматривается как один из ключевых провоспалительных цитокинов в патогенезе ряда иммуновоспалительных заболеваний, в том числе АС, псориаза, увеита [24, 149]. Первые результаты применения секукинумаба для лечения увеита получены W. Hueber и соавторами в 2010 г.: из 16 пациентов с разными вариантами увеитов, в том числе с В27-позитивным ПУ, которым секукинумаб вводился внутривенно капельно, у 11 наступило достоверное улучшение к 8-й нед. лечения с уменьшением воспалительных клеток в передней камере глаза, улучшением зрительных функций, уменьшением помутнения стекловидного тела, отменой топических стероидов [165]. В исследовании E. Letko и соавторов подтверждена эффективность секукинумаба при разных формах неинфекционного увеита [210].

Результаты двухлетнего исследования секукинумаба при АС, в котором эпизоды увеита регистрировались как нежелательные явления, продемонстрировали низкую частоту увеита в период применения секукинумаба — 2 случая на 100 пациенто-лет [66]. Тем не менее данных по эффективности секукинумаба и других антиинтерлейкиновых препаратов в отношении увеита на сегодняшний день недостаточно; предстоит их дальнейшая клиническая оценка.

### 1.2.2. Поражение сердца и аорты

Среди описаний поражения сердца при АС чаще всего фигурируют аортит, аортальная недостаточность, АВ-блокада. Несмотря на то, что первые наблюдения этих изменений при АС были представлены в 1930-х гг., в вопросах природы и течения этих процессов, взаимоотношения с воспалительной активностью АС и другими проявлениями заболевания до настоящего времени существует немало противоречий [224]. Морфологические изменения, которые выявлялись в пораженных клапанах сердца и области основания аорты у больных АС после оперативного лечения, представляли собой картину острого и хронического воспаления в виде отека, инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, гигантскими многоядерными клетками, а также пролиферации фибробластов [144]. Инфильтрация воспалительными клетками выявлялась также в меди и адвентиции аорты, а также *vasa vasorum*. Дальнейшие процессы протекали с формированием фиброзно-рубцовых изменений стенки аорты, ее утолщением и уплотнением, развитием дилатации аорты и аортальной недостаточности.

Особенностью аортита при АС является ограниченное поражение аорты, что отличает его от других известных типов аортита (например, при аортоартериите Такаюсу, гигантоклеточном артериите, а также бактериальном аортите); как правило, при АС не вовлекается дуга и нижележащие отделы аорты. Несвойственно АС поражение аорты с образованием вегетаций, абсцессов или аортального стеноза [287, 73]. Тем не менее описаны случаи торако-абдоминального аортита, ретроперитонеального периаортита, сочетания аортита и коронарного артериита, а также единичные наблюдения поствоспалительной аневризмы аорты при АС [202, 259, 258, 239].

Клинические проявления аортита во многом обусловлены протяженностью и локализацией воспаления. Манифестные формы, сопровождающиеся болью в грудной клетке, лихорадкой, слабостью, похуданием и другими конституциональными симптомами, при АС и других СПА наблюдаются редко. В

большинстве случаев аортит у больных АС протекает малосимптомно, остается нераспознанным и диагностируется ретроспективно при выявлении на ЭхоКГ изменений в виде дилатации аорты и аортальной регургитации. Возможно, это связано с особенностью локализации воспалительного процесса: при АС, как правило, вовлекается небольшая по протяженности область аорты, охватывающая корень и восходящий отдел. Отличительной чертой поражения аорты при АС является формирование субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump), которое представляет собой слой фиброзно-воспалительной ткани в виде гребня, образующийся в области корня аорты между основанием аортального клапана и передней митральной створкой (так называемая зона аорто-митрального соединения). Это образование было впервые описано В. Vulkey и W. Roberts в 1973 г. при аутопсии у больных АС и считается характерным признаком аортита при АС и других СПА [73]. Субаортальное гребневидное утолщение может быть обнаружено на ЭхоКГ. Воспалительный процесс в аорте нередко сопровождается вальвулитом аортального клапана, который приводит в дальнейшем к утолщению створок клапана, фиброзным изменениям, формированию клапанного порока [287]. Таким образом, аортальная регургитация при АС связана как с дилатацией аорты, так и с клапанной недостаточностью.

Совершенствование методов визуализации, широкое использование ЭхоКГ позволило выявлять и другие изменения сердца при АС, в том числе утолщение створок митрального клапана, регургитацию на митральном клапане, диастолическую дисфункцию левого желудочка, адгезивный или выпотной перикардит. Кроме поражения аорты и клапанов, частым проявлением АС является нарушение атриовентрикулярной проводимости, впервые описанное в 1949 г. L. Bernstein и соавторами [58].

Несмотря на обилие публикаций, представляющих различные аспекты поражения сердца при АС и других СПА, данные о частоте изменений сердца и их клиническом значении достаточно противоречивы [204, 151, 166, 207]. С одной стороны, ряд авторов характеризуют поражение сердца при АС как редкое проявление, частота которого зависит от длительности болезни. Так, F. Brunner и

соавторы не выявили у больных АС «повышения частоты нарушений сердечной проводимости, клапанной регургитации и диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с популяционными данными» и на этом основании считают, что «нет необходимости выполнять ЭхоКГ всем больным с длительно текущим АС в качестве рутинного метода» [72]. В публикации D. Lautermann и соавторов частота аортальной регургитации при АС составляет 4–10%, нарушений проводимости — 3–9% [204], что позволило авторам оценить поражение сердца при АС как редкое проявление, которое развивается преимущественно при длительном течении болезни. С другой стороны, в исследовании С. Roldan и соавторов приводятся данные о высокой частоте поражения сердца и аорты при АС: при чрезпищеводной ЭхоКГ различные изменения были выявлены у 82% пациентов, в том числе аортальная регургитация — у 50% из 44 обследованных пациентов [287]. Что касается нарушений проводимости, то, по данным ряда авторов, они обнаруживались также с довольно высокой частотой: АВ- и внутрижелудочковые блокады в различные периоды течения болезни выявлялись почти у трети пациентов [54, 55, 132]. В отечественной литературе данные о поражении сердца при АС немногочисленны: Г. П. Котельникова и соавторы выявляли нарушение проводимости у 21% больных АС, пороки сердца — у 10% [21].

Что касается представлений о тяжести поражения сердца при АС, то ряд исследователей придерживаются мнения о доброкачественном течении аортита и клапанных изменений и редком развитии клинически значимых нарушений ритма и проводимости, сердечной недостаточности, гемодинамически значимых клапанных пороков с потребностью в хирургическом лечении [72]. Однако имеются и другие данные, которые демонстрируют возможность развития при АС тяжелых нарушений проводимости сердца, требующих имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), а также прогрессирования аортальной регургитации, что может привести к необходимости протезирования клапана [287].

Публикации последних лет свидетельствуют о высокой частоте кардиальной патологии при АС: S. Heslinga и соавторы выявляли ЭхоКГ-изменения в виде

дилатации корня аорты, клапанной регургитации у 18% больных АС без предшествующего кардиологического заболевания [161]. С такой же частотой диагностировали аортальную регургитацию E. Klingberg и соавторы, обосновывая необходимость выполнения ЭКГ и ЭхоКГ всем больным АС как часть рутинного обследования, а корейские авторы даже на ранней стадии болезни у пациентов с АС достоверно чаще выявляли утолщение створок аортального и митрального клапанов в сравнении с контрольной группой [161, 262]. Дальнейшее течение «болезни сердца» при АС редко обсуждалось в литературе, однако есть данные как о прогрессировании, так и о регрессии аортальной регургитации и нарушений проводимости. Описаны случаи регрессирования даже полной АВ-блокады [55]. Одно из немногих проспективных наблюдений за больными АС с патологией корня аорты и клапанов сердца, в котором пациенты наблюдались более 39 мес., показало, что за этот период вновь возникшие изменения со стороны аорты и клапанов были выявлены у 24%, имеющиеся клапанные нарушения усугубились у 12%, полностью разрешились у 20% [287]. Протезирование клапанов было выполнено 20% пациентов из описанной группы, что подтверждает мнение L. Bergfeldt об HLA-B27-ассоциированных ревматических заболеваниях как второй по частоте причине протезирования аортального клапана после бактериального эндокардита [54]. Эти данные свидетельствуют о том, что естественное течение аортальной недостаточности при АС не всегда бывает доброкачественным; часть больных с прогрессирующим течением болезни может нуждаться в хирургическом лечении.

Популяционное ретроспективное когортное исследование, выполненное канадскими авторами, продемонстрировало, что пациенты с АС имеют повышенный риск кардиоваскулярной летальности, ассоциированный, в числе других факторов, с мужским полом и нерегулярным приемом НПВП [156].

Терапевтический подход к поражениям со стороны сердца при АС зависит от выраженности этих изменений. Агрессивное противовоспалительное лечение требуется прежде всего пациентам с признаками активного аортита. Поэтому в процессе диагностики аортита и определения тактики лечения важное значение

имеет не только визуализация структурных изменений, но и оценка воспалительного компонента. С этой целью может быть использована ПЭТ. Нарушения метаболических характеристик в органах и тканях, которые позволяет выявлять ПЭТ в пораженных структурах, определяются раньше, чем наступают структурные изменения (уплотнение, утолщение), доступные визуализации такими методами, как рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ). Таким образом, ПЭТ способствует выявлению патологических процессов до появления значимых анатомических изменений, на более ранней стадии функциональных нарушений, что является достоинством этой диагностической методики [9]. В качестве радиофармпрепарата для проведения ПЭТ обычно применяется  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) — вещество, которое отражает интенсивность гликолиза в клетке. Высокий уровень гликолиза, как известно, характерен для воспалительных клеток — лимфоцитов и моноцитов [9, 29]. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет визуализировать скопление этих клеток в виде очагов патологической гиперфиксации препарата. При аортитах разного происхождения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ накапливается преимущественно в меди, что обусловлено ее инфильтрацией воспалительными клетками.

Результаты ряда исследований демонстрируют, что очаги воспаления в стенке аорты визуализируются при ПЭТ независимо от наличия и степени утолщения или дилатации аорты. Это позволяет использовать данный метод как для ранней диагностики воспалительного процесса, на стадии до развития структурных повреждений, так и для выявления воспаления в случае уже присутствующих структурных изменений сосудистой стенки, а также оценивать распространенность воспаления. Кроме того, результаты ряда исследований показали, что интенсивность накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в стенке аорты коррелирует с активностью воспалительного процесса и может быть предиктором развития ее дилатации, стеноза или аневризмы [29, 60]. Таким образом, ПЭТ не только является ранним и чувствительным методом диагностики активного аортита, но и позволяет оценивать эффективность проводимого лечения [159, 136, 160].

Определенная тактика лечения аортита в рамках АС не разработана, терапевтический подход аналогичен принципам лечения васкулитов крупных сосудов. В большинстве случаев для лечения неинфекционного аортита назначаются ГК. В дополнение к ним могут использоваться БПВП: метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил [144, 164, 176, 315]. Однако данные рандомизированных исследований по лечению аортита метотрексатом продемонстрировали противоречивые результаты. Что касается других БПВП, то сравнительных исследований по оценке этих препаратов для лечения аортита не проводилось, поэтому говорить о преимуществе комбинированной терапии аортита с применением БПВП и ГК в сравнении с монотерапией ГК сложно.

По мере активного применения антицитокиновых препаратов для лечения многих ревматических заболеваний появились данные об их использовании при васкулитах крупных сосудов, в том числе при разных формах неинфекционного аортита [238, 140, 119, 76]. В то же время данных о лечении аортита при АС с применением ГИБП в настоящее время практически нет.

Что касается субклинических изменений со стороны сердца — замедления проводимости, утолщения клапанов — лечение проводится в рамках АС. Тем не менее в любом случае такие пациенты нуждаются в активном наблюдении с повторным проведением ЭКГ и ЭхоКГ для оценки прогрессирования патологии и своевременного определения категории пациентов, которым может потребоваться хирургическое лечение.

### **1.2.3. Воспалительное заболевание кишечника**

Существование АС и воспаления кишечника обсуждается с 1970-х гг. По мнению большинства авторов, изучавших возможные механизмы патогенеза АС и роль состояния кишечника в его развитии, имеют значение два основных фактора: кишечная микрофлора (микробиота) и состояние кишечной стенки [44]. Еще в 1955 г. R. Romanus и соавторы, обсуждая механизм непосредственного участия микроорганизмов в патогенезе заболевания, предположили возможность

распространения кишечных инфекционных агентов и их антигенов по вертебральным венозным и лимфатическим сплетениям Watson в позвоночник, что в дальнейшем было подтверждено в экспериментах [121]. Среди этих микроорганизмов первостепенное значение придавалось *Klebsiella* [8, 194].

По данным R. Ebringer, *Klebsiella* при активном АС высевалась в копрокультуре в 75% случаев, при слабоактивном — в 35%, при неактивном — в 20%, в то время как у здоровых мужчин и женщин — в 16 и 8% соответственно [114]. Этим, по мнению автора, объясняется повышенная частота болезни у мужчин. Кроме того, колонизация кишечника этим микроорганизмом может объясняться изменением кишечной флоры под воздействием другого микроба или лекарственных препаратов [199]. Из других кишечных микроорганизмов обсуждалась роль *Yersinia*, *Campylobacter*, уровень антител к которым статистически значимо был повышен у больных АС в сравнении с больными ревматоидным артритом и здоровыми людьми [236]. Ряд австралийских авторов продемонстрировали, что почти все грамотрицательные кишечные микроорганизмы (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*) и даже грамположительные (*Streptococcus*, *Staphylococcus*) могут давать перекрестные реакции с лимфоцитами, полученными от В27-положительных больных СпА, подтверждая таким образом участие патогенных кишечных микробов в патогенезе АС [236,320].

В последнее десятилетие вновь активно изучаются вопросы взаимосвязи кишечной микробиоты и АС [356, 45]. Почти 100 триллионов бактерий, населяющих кишечник человека, взаимодействуют с его иммунной системой, влияя на метаболизм, физиологию и развитие ряда болезней, в том числе АС и ВЗК, что подчеркивает общую природу этих заболеваний [97, 286, 89, 316]. Последние исследования продемонстрировали колонизацию подвздошной кишки у больных АС бактериями 5 семейств: *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae* и недостаточное количество *Ruminococcaceae* и *Rikenellaceae* [97]. Результаты другого исследования показали повышенное количество у HLA-B27/h2m-трансгенных мышей *Prevotella spp.* и сниженное содержание *Rikenellaceae* [217].



Каким образом микробиом кишечника связан с АС? Это объясняется несколькими механизмами, в том числе нарушением проницаемости кишечной стенки, стимуляцией иммунного ответа, молекулярной мимикрией. Эпителий кишечника является важнейшим биомеханическим барьером против патогенных и синантропных бактерий. Повышенная проницаемость кишечной стенки была выявлена у больных АС и их родственников [13, 230, 185]. Дисбиоз может приводить к повреждению слизисто-эпителиального барьера и возрастанию пенетрации комменсальной микробиоты, способствуя развитию и прогрессированию системного заболевания [328, 327, 245]. Бактерии кишечника способны также индуцировать дифференциацию макрофагов кишечника в два типа: М1 и М2; при этом М1-макрофаги, повышенный уровень которых наблюдался у больных АС и БК, продуцируют в большом количестве провоспалительные цитокины, в том числе ФНО $\alpha$  и ИЛ [74, 342].

Важнейшим механизмом в патогенезе АС и ВЗК является сигнальный путь ИЛ-23/Th17. Повышенная экспрессия ИЛ-23 и ИЛ-17 наблюдается в кишечнике, скелетных мышцах, костном мозге. Поскольку ИЛ-23 и ИЛ-17 могут продуцироваться в кишечнике, в настоящее время активно изучается механизм, посредством которого микробиом воздействует на клетки, продуцирующие эти цитокины (рисунок 7) [219].

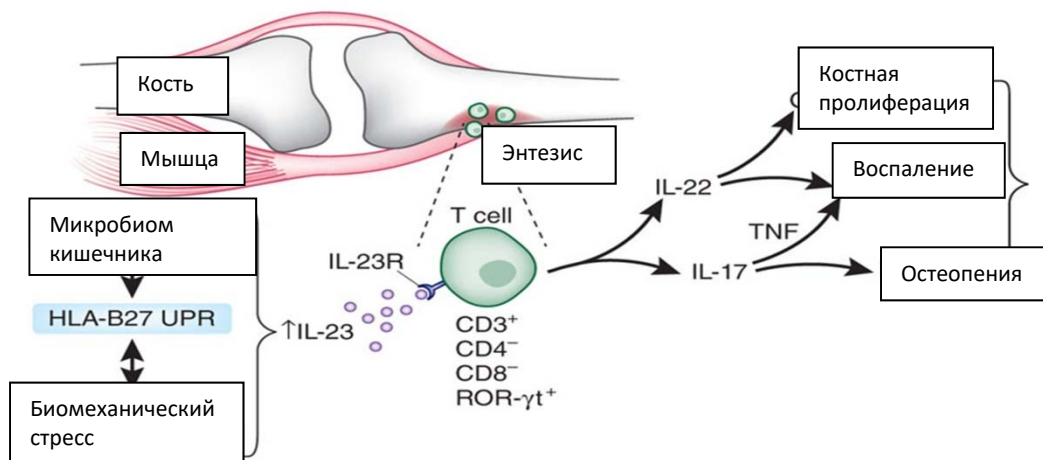


Рисунок 7. Экспрессия ИЛ-23 в клетках кишечника, мышцах, костной ткани, продукция провоспалительных цитокинов [90, 219]

Установлено, что микробные антигены могут приводить к повышенной экспрессии этих цитокинов, как было показано на примере *Salmonella enteritidis* и других бактерий, способных индуцировать локальный Th17-ответ и быстрое высвобождение ИЛ-17 иммунными клетками [292, 252, 365]. В работе F. Ciccia и соавторов было показано, что у пациентов со СПА лимфоидные клетки, экспрессирующие ИЛ-23R, способны к миграции из кишечника в периферическую кровь, костный мозг, суставы [90]. Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что aberrantный ИЛ-23/ИЛ-17-иммунный ответ — важнейшее проявление АС, берущее основу в кишечнике и объединяющее АС и ВЗК.

Другой механизм, объясняющий связь АС и кишечного дисбиоза — молекулярная мимикрия или перекрестная реактивность, в соответствии с которым существуют сходные антигенные детерминанты микроба и HLA-B27, результатом чего является иммунный ответ, направленный как против внешнего агента, так и собственных тканей [112]. Ранее этот механизм был продемонстрирован на животных моделях в отношении клебсиеллы и ряда других бактерий: *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, антигены которых давали перекрестные реакции с иммунизированными HLA-B27-позитивными лимфоцитами кроликов [351].

Недавние исследования подтвердили сходство между определенными аминокислотными остатками клебсиеллы и HLA-B27. По данным T. Rashid и соавторов, гомологичные аминокислотные остатки, присутствующие в молекуле HLA-B27, имеют сходство с остатками фермента внутри клебсиеллы — нитрогеназ-редуктазы, а также между секреторными продуктами клебсиеллы и собственными антигенами человека [275]. Кроме того, обнаружены сходные последовательности аминокислот (гомологичные триплеты нуклеотидов) в пуллуланазе (энзиме *Klebsiella*) и коллагене типа I, III и IV [130]. Ряд других исследований в разных странах также продемонстрировали, что уровень антител к *Klebsiella* и перекрестно реагирующих с ними собственных антигенов значительно повышены у пациентов с АС по сравнению со здоровыми или пациентами с другими заболеваниями [273]. Доказательством связи между кишечным воспалением и АС служит также высокий уровень секреторного IgA,

преимущественно IgA-антител против антигенов *Klebsiella*, у пациентов с активным АС. Таким образом, молекулярная мимикрия и перекрестная реактивность являются механизмами, позволяющими объяснить роль кишечной флоры в развитии и прогрессировании АС и ВЗК [272].

Взаимосвязь АС и ВЗК подтверждается общей генетической основой этих состояний, представленной как HLA-B27, так и другими генами в пределах или вне главного комплекса гистосовместимости [363, 117]. Несмотря на тесную ассоциацию HLA-B27 и АС одной стороны, АС и ВЗК — с другой, частота этого гена среди больных ВЗК без признаков спондилита/сакроилиита близка к популяционной — около 10%, при наличии признаков спондилита она увеличивается до 40–60% [333]. Таким образом, В27-позитивные пациенты с ВЗК имеют больше шансов заболеть АС по сравнению с HLA-B27-позитивными людьми без ВЗК [260, 333].

Популяционное исследование, выполненное в Исландии с целью выявления риска развития АС и ВЗК среди родственников соответствующих больных и перекрестного риска АС — ВЗК показало, что риск развития ВЗК среди родственников 1-й и 2-й степени родства у пациентов с АС и наоборот сопоставим, что подчеркивает патогенетическую близость этих состояний [326]. АС и ВЗК часто встречаются в одной семье. P. Dapoу и соавторы выявляли гены, ассоциированные с ВЗК, среди большой когорты больных АС; наибольший интерес из них представляли гены, связанные с ИЛ-23 [99]. Кроме того, геномное тестирование, выполненное с целью выявления генов, ответственных за БК, привело к идентификации 5 новых генетических вариантов, ассоциированных с АС, что подтверждало общую предрасположенность к АС и БК и возможность сосуществования этих состояний у одного человека [203]. Наличие генетических «перекрестов» между АС и ВЗК демонстрировалось и в других исследованиях: в качестве генов, предрасполагающих и к кишечному, и к суставному воспалению, рассматривались упоминавшиеся выше гены NOD2, ERAP, ИЛ-23R [44, 169].

При АС наблюдается как клинически манифестное, так и малосимптомное кишечное воспаление. В работе L. Van Praet и соавторов колоноскопия была

невыборочно произведена 65 пациентам с АС [343]. В результате у 46,2% пациентов были выявлены микроскопические признаки кишечного воспаления, которые ассоциировались с мужским полом, высокой воспалительной активностью, ограничением подвижности позвоночника, молодым возрастом. Кроме того, у пациентов с АС даже в отсутствие клинических признаков ВЗК отмечается иммунный ответ к микробным антигенам кишечника, в частности, повышенный уровень антифлагеллиновых антител (anti-CBir1) [348]. Различные маркеры кишечного воспаления при АС были выявлены и в других исследованиях: по данным F. Matzkies, у 41% больных АС был повышен уровень кальпротектина, который коррелировал с большинством ВЗК-специфичных антител: к *Saccharomyces cerevisiae*, *Pseudomonas*, а также к мембранному протеину *Escherichia coli* [233, 248].

Помимо генетических, имеется много общих клинических признаков, объединяющих АС и ВЗК. Оба заболевания широко распространены и поражают людей молодого возраста [274]. Известно, что наряду с субклиническим микроскопическим воспалением кишечника, которое наблюдается примерно у 70% больных АС, у 4–10% пациентов развивается клинически манифестное ВЗК [173, 122]. С другой стороны, не менее 30% больных ВЗК имеют признаки аксиального или периферического артрита, а около 6–9% — достоверный АС [333, 255]. Бессимптомный сакроилиит, выявляемый при рентгенографии, описывается при ВЗК в 8,5–27% случаев [158, 22]. Наблюдались также случаи прогрессирования бессимптомного сакроилиита у больных ВЗК в достоверный АС с характерными клиническими проявлениями [50].

Что касается корреляции течения суставного и кишечного воспаления, данные литературы достаточно противоречивы. Большинство авторов отмечают, что активность спондилита не зависит от кишечного воспаления, а активность периферического артрита, в особенности, если это асимметричный олигоартрит, напротив, коррелирует с активностью колита [260, 22, 131, 346]. Таким образом, многочисленные данные демонстрируют общие генетические и иммунные основы ВЗК и АС, что определяет развитие воспаления кишечника при АС.

#### 1.2.4. Псориаз

Псориаз наблюдается при АС примерно в 5–10% случаев [336, 297]. Как и другие ВП, он может развиваться в любой период болезни. По результатам двухлетнего наблюдения когорты AQUILES среди 285 больных АС со средней длительностью болезни 7,8 лет манифестировавший псориаз был зарегистрирован у 2 человек (0,8%) [139]. Какой вклад вносит псориаз в течение АС? Влияет ли поражение кожи на активность воспаления, прогноз, фенотипические проявления болезни? Имеются единичные работы по сравнительной оценке АС с псориазом и без него. Часть работ свидетельствует о более тяжелом и активном течении АС при наличии псориаза.

По данным когорты DESIR, среди 692 пациентов с аксиальным СПА псориаз был у 16,6% [279]. Пациенты, имевшие псориаз, отличались от пациентов без псориаза более частым наличием энтезита (59,1 против 47,5%,  $p=0,02$ ), более высокой воспалительной активностью по Батскому индексу активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) —  $4,8 \pm 1,8$  против  $4,4 \pm 2,0$ ,  $p=0,05$ , худшим функциональным статусом в соответствии с Батским функциональным индексом анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) —  $3,6 \pm 2$ , против  $3,0 \pm 2,3$ ,  $p=0,006$ , и худшим качеством жизни в соответствии с опросником SF-36 (Short Form-36) —  $61,9 \pm 24,4$  против  $66,9 \pm 24,9$ ,  $p=0,04$  [311]. Кроме того, наличие псориаза ассоциировалось с более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) ( $p=0,02$ ), общего холестерина ( $p=0,01$ ) и триглицеридов ( $p=0,02$ ). Обе группы не различались по структурным изменениям, выявляемым по рентгенографии и МРТ позвоночника и КПС. Однако УЗИ ахилловых сухожилий выявило ассоциацию псориаза с наличием костных эрозий ( $p=0,0003$ ) и повышенной васкуляризации ( $p=0,04$ ). Регрессионный анализ определил, что величина индекса BASFI ( $p=0,03$ ), уровень холестерина ( $p=0,02$ ), дактилит ( $p=0,0006$ ) и семейный анамнез псориаза ( $p<0,0001$ ) являются независимыми предикторами псориаза у больных аксиальным СПА.

В исследовании J. Braun и соавторов сравнивались клинические особенности и ответ на терапию адалимумабом у больных АС в зависимости от наличия и отсутствия псориаза [64]. Из 1250 пациентов с достоверным АС у 148 был псориаз (11,8%), в том числе у 108 — активный псориаз на момент включения в исследование. Исходные характеристики болезни, включая структурные изменения позвоночника, наличие периферического артрита, энтезита, были сходными в обеих группах. Среди больных с псориазом была несколько меньше частота HLA-B27 в сравнении с больными без псориаза — 69 и 84% соответственно. Через 12 нед. лечения адалимумабом ответ по критерию ASAS-40 был достигнут у 58,6% больных АС с псориазом и у 57,0% — без псориаза. Медиана изменений счета суставов и энтезисов (MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, Маастрихтский счет энтезитов) были сходными в обеих группах. Динамика кожных изменений на терапии адалимумабом не коррелировала с изменениями симптомов АС. Авторы сделали вывод, что наличие псориаза не влияет на другие клинические проявления АС, а лечение адалимумабом существенно улучшает состояние осевого скелета, периферических суставов и энтезисов независимо от наличия псориаза.

В исследовании P. Machado и соавторов также сравнивались пациенты с достоверным АС с псориазом ( $n=20$ ) и без псориаза ( $n=197$ ) [222]. Обе группы были сходны по демографическим характеристикам, а также клинико-лабораторным параметрам болезни: наличием ВП (увеита и ВЗК), индексам активности BASDAI и счету активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), общей оценке активности болезни пациентом, уровню СРБ, тяжести энтезитов, индексу подвижности позвоночника — Батскому метрологическому индексу анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI), функциональному статусу, показателю качества жизни SF-36, рентгенологическим (Modified Scale Ankylosing Spondylitis Spinal Score) и МРТ-воспалительным изменениям в позвоночнике (Ankylosing spondylitis spine

magnetic resonance imaging score). Единственное отличие состояло в количестве воспаленных суставов:  $2,4 \pm 3,9$  припухших суставов в группе АС с псориазом и  $1,6 \pm 3,5$  в группе без псориаза, но различия не были достоверными. Данные этих публикаций подтверждают, что пациенты, достоверно удовлетворяющие Нью-Йоркским критериям АС, независимо от наличия или отсутствия псориаза, имеют сходную клиническую симптоматику, функциональные нарушения, рентгенологические повреждения, а также сходный ответ на биологическую терапию.

В контексте сравнения больных АС с псориазом и без него интересным представляется исследование И. З. Гайдуковой и соавторов, по результатам которого оценивалась сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у этих пациентов [11]. В течение 4 лет наблюдались 446 пациентов со СПА, среди которых была выделена группа из 36 пациентов с аксиальным поражением и кожным псориазом. В течение первого года наблюдения у 18,75% этих больных наблюдалась стенокардия, у 28,1% была зафиксирована артериальная гипертензия. За 4 года наблюдения стенокардия отмечена у 43,8% пациентов, артериальная гипертензия — у 78,1%, что достоверно превышало аналогичные показатели как здорового контроля, так и группы АС без псориаза. В результате данного исследования впервые было показано, что риск развития ишемической болезни сердца и других форм сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия и др.) у пациентов, имеющих псориаз и аксиальное поражение, сопоставим с аналогичными рисками больных ПсА без аксиального поражения и превосходит сердечно-сосудистый риск больных АС без псориаза.

Таким образом, больные с сочетанием АС и псориаза при наличии типичной для АС клинико-рентгенологической картины тем не менее могут иметь определенные особенности. Это, с одной стороны, вызывает диагностические проблемы (АС с псориазом или псориазический спондилит?), с другой — требует

пристального внимания в отношении метаболических, сердечно-сосудистых нарушений, возможного вовлечения периферических суставов.

### 1.2.5. Нефрит

Разнообразные почечные симптомы (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, повышение сывороточного креатинина), происхождение которых не всегда удается установить, встречаются при АС с достаточно высокой частотой: по данным E. Strobel, до 35% [318]. Эти симптомы могут быть как проявлением или следствием самого заболевания, так и сопутствующей патологией, причем четко разграничить и классифицировать эти состояния может быть достаточно сложно. Например, мочекаменная болезнь у больных АС, как правило, определялась как коморбидное состояние. Однако возникший в последние годы интерес к этой патологии при АС связан с попыткой по-иному трактовать ее и расценивать как ВП [191, 171].

По мнению A. Jakobsen и соавторов, у больных АС риск развития нефролитиаза повышен более чем вдвое по сравнению с популяцией [171]. В качестве факторов риска развития нефролитиаза авторы указывают мужской пол, ВЗК и нарушение кишечной абсорбции, лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ . Оказалось, что пациенты, получавшие ингибиторы ФНО $\alpha$ , имеют 1,6-кратно повышенный риск мочекаменной болезни в сравнении с остальными больными АС и трехкратно повышенный в сравнении с общей популяцией, подтверждая зависимость развития нефролитиаза от тяжести заболевания. Отчасти повышенная частота нефролитиаза при АС объясняется частой ассоциацией АС с ВЗК, хотя присутствуют и другие механизмы камнеобразования, в том числе кальцификация, ремоделирование и нарушение подвижности скелета [240, 198, 197]. A. Jakobsen и соавторы считают, что нефролитиаз следует считать нераспознанным ВП АС, риск развития которого коррелирует с воспалительной активностью болезни [171]. Несмотря на то, что этот



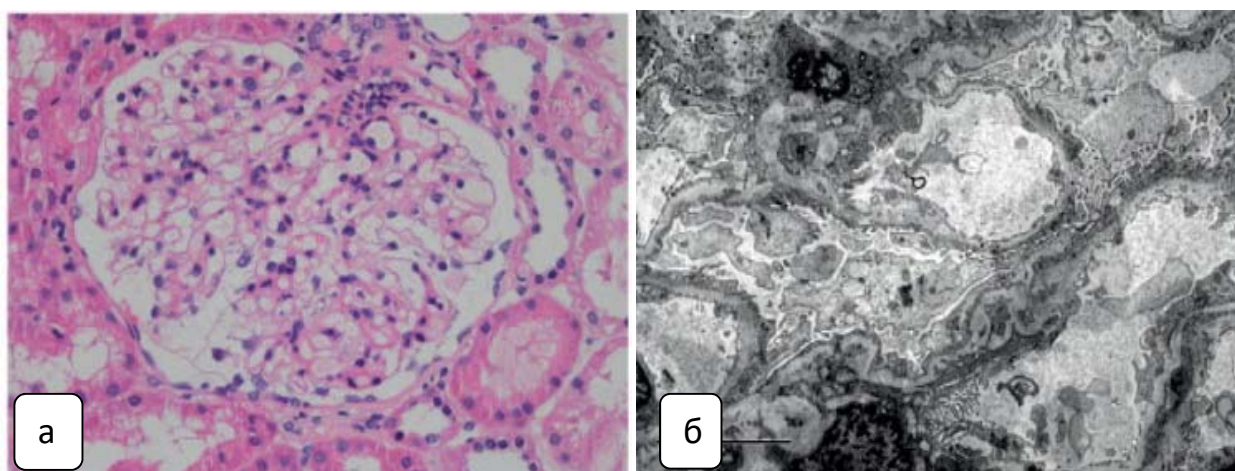
вывод представляется спорным, проблема нефролитиаза у больных АС заслуживает дальнейшего изучения.

Большинство работ, посвященных патологии почек при АС, сходны. Пациенты включались в исследование на основании выявленных изменений в анализах мочи и составляли в разных выборках примерно 8–15% среди больных АС. В работе В. Samia и соавторов оценивались эпидемиологические, клинические, терапевтические, прогностические характеристики и предрасполагающие факторы, связанные с развитием нефропатии у больных АС [301]. Ретроспективно были оценены 212 случаев АС, среди которых у 32 были признаки повреждения почек: у 22 пациентов —микроскопическая гематурия, у 23 — протеинурия, у 11 — нефротический синдром, у 24 — снижение почечной функции. Вторичный амилоидоз диагностирован у 13 пациентов (6,1%), у 17 человек была констатирована терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) после  $29,8 \pm 46$  мес. течения болезни. При сравнении пациентов с АС с болезнью почек и без нее были определены факторы, предрасполагающие к развитию нефропатии: табакокурение, высокая воспалительная активность, сакроилиит 3–4 стадии, полный анкилоз позвоночника.

В исследовании S. Lee и соавторов из 681 больных АС почечная патология была выявлена у 8%: протеинурия — у 5,9 %, гематурия — у 2,8 %, и то и другое — у 0,7% [208]. У пациентов с протеинурией достоверно выше был уровень IgA и мочевой кислоты. Пациенты с гематурией и без нее достоверно не различались по уровню скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, IgA, мочевой кислоты, общего холестерина, креатинина. 6 пациентам с протеинурией  $>1$  г в сут. была сделана биопсия почки: у 2 была диагностирована IgAN, у 1 — амилоидоз, у 3 — неспецифический гломерулонефрит. При этом у пациентов с нормальным уровнем креатинина назначение ингибиторов ФНО $\alpha$  привело к регрессии протеинурии, при наличии азотемии — не повлияло на уровень протеинурии. Авторы делают вывод, что сывороточный уровень мочевой кислоты и IgA может иметь позитивную предсказательную ценность в отношении вовлечения почек при АС, а исходный уровень креатинина важен для прогнозирования ответа на терапию.

В когортном ретроспективном исследовании А. Levy и соавторов, включавшем 4836 мужчин и 3780 женщин с АС, почечные симптомы были выявлены у 3,4% мужчин и 2,1% женщин с АС, у лиц без АС — у 2,0% и 1,6% соответственно, причем риск развития патологии почек был наибольшим у молодых пациентов и снижался в преклонном возрасте [213].

Редким проявлением АС считается мембранозный нефрит [318]. В когортном исследовании Е. Strobel из 93 пациентов с АС и патологией почек только в одном случае был диагностирован мембранозный гломерулонефрит. В дальнейшем в литературе появлялись единичные случаи описания этой патологии почек при АС. В исследовании R. Chen мембранозный нефрит у больной АС, протекавший с нефротическим синдромом, был подтвержден гистологически (рисунок 8), а терапия адалимумабом привела не только к улучшению течения АС, но и к быстрому уменьшению протеинурии и увеличению сывороточного альбумина, что позволило авторам сделать вывод о взаимосвязи АС и гломерулонефрита [86].



*Рисунок 8. Электронная микроскопия:*

*а* — утолщение и уплотнение базальной мембраны капилляров при мембранозном гломерулонефрите, ассоциированном с АС; *б* — субэпителиальные гранулярные депозиты местами пенетрируют базальную мембрану клубочков [86]

В этих работах описаны гетерогенные почечные синдромы, по-разному связанные с воспалением, длительностью и стадией болезни; среди них трудно вычленить состояние, которое можно определить как ВП. Тем не менее хорошо известно, что нефрит является универсальным ВП многих ревматических

заболеваний. При АС и других СПА нередко наблюдается вариант нефрита, протекающий с гематурией разной степени, который считается ассоциированным с отложением IgA (IgAN) [53]. IgAN может быть самостоятельной болезнью почек, осложнением инфекции или частью системного заболевания, в том числе АС. IgAN была впервые описана в 1968 г., когда J. Berger и N. Hinglais сообщили об ассоциации гематурии, протеинурии и респираторной инфекции, а биопсия почек выявляла признаки гломерулонефрита [53]. Это частая патология почек, которая формируется в результате отложения в мезангии почек IgA [313]. Депозиты состоят преимущественно из поликлонального субкласса IgA1. Они могут образовываться вследствие нарушения гликозилирования IgA, что способствует снижению клиренса IgA, облегчая отложение IgA в капиллярах почек и индуцируя циркуляцию IgA1-содержащих иммунных комплексов [329]. Эти комплексы после фиксации на мезангиальных CD71 рецепторах активируют клетки мезангия и индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста (TGF $\beta$ ), что приводит к пролиферации клеток мезангия и экстрацеллюлярного матрикса [153]. Клинически IgAN проявляется чаще эритроцитурией разной степени, иногда в сочетании с протеинурией. Возможны эпизоды макрогематурии. IgAN при АС нечасто осложняется почечной недостаточностью, биопсия почки производится редко, что может быть причиной относительно небольшого числа сообщений об IgAN при АС. Точных данных о частоте IgAN при АС и других СПА нет. Сравнения частоты IgAN в общей популяции и среди пациентов со СПА не проводилось, а частота СПА у больных IgAN и без нее, по данным M. Dougados и соавторов, существенно не различается [108].

Впервые о взаимосвязи эритроцитурии у больных АС с отложением IgA сообщалось в 1980-е гг. [347, 87, 174]. Тогда же была высказана мысль о том, что IgAN при АС является частью системного воспалительного процесса. Ряд авторов отмечают прямую корреляцию между уровнем сывороточного IgA и воспалительной активностью при АС [87]. В большинстве случаев IgAN диагностировалась у мужчин с АС в возрасте от 30 до 40 лет. При этом

персистирующая гематурия и протеинурия развивались на фоне текущего АС [266]. Значительно реже почечные симптомы предшествовали суставным или выявлялись одновременно.

А. Peeters и соавторы обратили внимание на то, что пациенты с гематурией имели более высокий уровень СОЭ, СРБ и другие показатели воспалительной активности [266]. Определяющую роль в развитии и прогрессировании IgAN играет ФНО $\alpha$ , что подтверждалось экспрессией ФНО-рецепторов в клубочках почек при IgAN [195]. В работе J. Zhang и соавторов сравнивались особенности проявлений IgAN у больных АС с первичной IgAN [364]. В исследование включались пациенты с достоверной IgAN, диагностированной на основании биопсии почки, в соотношении 1:5 с пациентами с первичной IgAN в качестве контрольной группы. Оказалось, что больные с АС и нефропатией имели более короткую продолжительность болезни, также среди них реже встречались лица с нарушением почечной функции и артериальной гипертензией. В группе АС также была ниже суточная протеинурия и сывороточный креатинин ( $1,42 \pm 0,67$  г против  $2,88 \pm 1,35$  г и  $79,0 \pm 18,2$  ммоль/л против  $145,3 \pm 77,6$  ммоль/л соответственно). Лечение в обеих группах было сходным и включало стероиды, иммунодепрессанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Результаты данного исследования демонстрируют более мягкое течение IgAN при АС в сравнении с идиопатической IgAN. Однако последующее наблюдение за обеими группами в течение 1–6 лет продемонстрировало похожие исходы: примерно равные доли больных, у которых развилось нарушение функции почек.

Вовлечение почек в патологический процесс у больных АС требует определенной коррекции медикаментозной терапии. Большинство лекарственных препаратов, используемых для лечения АС, нефротоксичны. Это относится и к НПВП, и к БПВП, поэтому следует тщательно взвешивать пользу и риск от применения таких препаратов, как сульфасалазин, метотрексат, а также оптимизировать схему приема НПВП. Даже при наличии микрогематурии и минимальной протеинурии, не требующих дополнительного медикаментозного воздействия, заболевание может прогрессировать, поэтому пациентам с IgAN

требуется мониторинг артериального давления, протеинурии и наблюдение совместно с нефрологом [321].

Имеются данные о том, что риск прогрессирования IgAN и развития азотемии ассоциирован с исходной степенью протеинурии (повышается при уровне протеинурии 0,5 г в сут.), артериальной гипертензией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте болезни [96,51, 181]. Прогностическое значение имеют также морфологические изменения: в соответствии с Оксфордской классификацией IgAN мезангиальная гиперклеточность, сегментарный гломерулосклероз, эндокапиллярная гиперклеточность и тубулярная атрофия с интерстициальным фиброзом являются независимыми морфологическими параметрами, определяющими течение и исход болезни [81]. Улучшает прогноз у больных IgAN длительное лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов при протеинурии от 0,5 г в сут. [80]. Пациентам с активным гломерулонефритом, персистирующей протеинурией >1 г в сут. и СКФ >50 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> оправдано назначение ГК перорально в небольших дозах (10–15 мг) [267, 225]. Что касается применения иммунодепрессантов, в том числе микофенолата мофетила, то достаточных доказательств преимущества каких-либо иммунодепрессантов или их комбинации с ГК перед монотерапией ГК не имеется [80, 223, 135].

Удачной терапевтической опцией для пациентов с АС с высокой воспалительной активностью и IgAN могут быть ГИБП, в частности, ингибиторы ФНО $\alpha$ . Логично предположить, что применение ФНО $\alpha$  позволит избежать дальнейшего повреждения почек, связанного с НПВП и сульфасалазином, а также с камнеобразованием, индуцируемым длительным приемом сульфасалазина. Гипотеза о возможности воздействия ингибиторов ФНО $\alpha$  на IgAN основана также на данных, свидетельствующих о корреляции уровня ренальной транскрипции ФНО $\alpha$  с тяжестью болезни [82]. Более того, высвобождающийся мезангиальными клетками после депозиции IgA может активировать пролиферацию клеток и синтез цитокинов, а ФНО $\alpha$ , как известно, индуцирует воспаление клубочков и способствует их повреждению [234]. Уместно ожидать, что терапия ингибиторами

ФНО $\alpha$  может улучшить течение IgAN, ассоциированной с АС. Имеются немногочисленные данные, демонстрирующие эффективность этих препаратов в отношении IgAN при СПА, например, G. Sakellariou и соавторы сообщили о 2 пациентах с ПсА и IgAN, у которых на фоне лечения инфликсимабом отмечено стойкое уменьшение протеинурии [300]. Однако есть и другие данные, касающиеся взаимоотношения АС, IgA и ингибиторов ФНО $\alpha$ : 2 случая IgA-ассоциированного васкулита у больных АС на фоне анти-ФНО-терапии с вовлечением почек описали В. Saint-Marcoux и соавторы [299]. А. Jacquet и соавторы сообщили о пациенте с активным АС, у которого через 2 года после начала лечения инфликсимабом появилась микрогематурия и протеинурия [170]. Через 3 года лечения было отмечено нарастание гематурии и протеинурии, повышение уровня сывороточного креатинина и снижение СКФ, а также небольшое повышение уровня антинуклеарных антител и антител к двуспиральной ДНК. Сывороточный уровень IgA был также повышен. По-видимому, механизм воздействия ингибиторов ФНО $\alpha$  на IgAN более сложен и может отличаться от воздействия на воспаление скелета. Несмотря на то, что ФНО $\alpha$  несомненно играет роль в патогенезе IgAN, в частности во взаимодействии IgA с мезангиальными клетками, до конца роль этого цитокина в развитии IgAN не ясна и требует уточнения.

Таким образом, ВП являются важной составляющей системного воспалительного процесса при АС, и интерес к ним сохраняется на протяжении десятилетий, отражением чего явилось предложение Н. Zeidler и В. Amor выделить самостоятельный вариант СПА — экстраартикулярный [362]. К таким вариантам авторы предлагают относить случаи, когда ВП (увеит, нарушение сердечной проводимости, псориаз) предшествуют вовлечению скелета или являются ведущим клиническим проявлением, что приводит к поздней диагностике АС. В таких ситуациях знание клинических особенностей ВП АС позволит своевременно провести обследование для выявления характерных признаков АС и начать правильное лечение.

Актуальность проблемы ВП АС подтверждают последние клинические рекомендации ASAS-EULAR по ведению пациентов с аксиальным СПА, включая

АС, в соответствии с которыми ВП необходимо принимать во внимание при выборе тактики лечения: как известно, некоторые лекарственные препараты, в частности ГИБП, по-разному воздействуют на мышечно-скелетные и экстраскелетные симптомы [338]. В некоторых случаях ВП требуют немедленного привлечения к ведению пациентов экспертов разного профиля: офтальмологов, кардиологов, дерматологов, что характеризует АС как мультидисциплинарную проблему, требующую от ревматологов знаний в разных областях медицины. Широкий спектр ВП свидетельствует о чрезвычайно гетерогенном фенотипе болезни, требующем персонализированного подхода к ведению пациентов. Несмотря на признание большинством ревматологов важности проблемы ВП, остается много нерешенных вопросов, касающихся дефиниций, классификации, клинической и прогностической значимости ВП, что явилось основанием для проведения данной работы.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика исследования**

Данная работа выполнена на кафедре ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ректор — академик РАН, профессор Л. К. Мошетова) на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Работа выполнялась в период с 2006 по 2016 г. Обследование пациентов с рецидивирующим увеитом проводилось в ФГБНУ НИИ глазных болезней. Работа проведена под руководством научного консультанта, заведующего кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора В. В. Бадокина.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 10 от 13.10.2015. Тема диссертационной работы была заслушана и одобрена на заседании научной проблемной комиссии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 14 от 30.11.2015, рекомендована к утверждению советом терапевтического факультета РМАНПО, протокол № 7 от 21.01.2016, утверждена ученым советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 1 от 26.01.2016.

### **2.2. Дизайн исследования**

Исследование представлено разнородными по дизайну частями. Основная часть исследования выполнена на собственной группе больных АС, состоящей из 452 человек с достоверным диагнозом АС, которым проведен комплексный анализ ВП:

1. Ретроспективное исследование: определение структуры и тяжести ВП АС.
2. Ретроспективное исследование: оценка течения и исходов увеита у больных АС — 140 из 452 пациентов с АС, имевших увеит.



3. Ретроспективное исследование: сравнение влияния различных методов лечения — ГИВП, БПВП, НПВП — на частоту рецидивов увеита у 140 пациентов с АС и увеитом.

4. Одномоментное наблюдательное исследование: оценка клинических особенностей поражения сердца и аорты при АС по данным клинико-инструментального исследования.

5. Проспективное исследование: оценка течения и исходов поражения клапанов сердца и аорты по результатам динамического наблюдения — 45 из 452 больных АС.

6. Ретроспективное исследование: анализ взаимосвязи ВП, их взаимоотношений с другими клиническими параметрами АС и влияния на общий прогноз болезни.

Помимо основной части исследования, в которую включены пациенты с установленным диагнозом АС, выполнено 2 дополнительных исследования (подисследования).

**Подисследование 1.** Одномоментное исследование группы пациентов с увеитами, направленных офтальмологами на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. В этой группе, включавшей 105 человек, проведена оценка диагностической значимости увеита для раннего выявления СПА. 27 из них, которым установлен диагноз АС, перешли в основную группу исследования.

**Подисследование 2.** Ретроспективное исследование ассоциативной взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия СПА — 148 пациентов с ПУ. Из них 22 пациента были взяты из числа 452 больных АС, составлявших основную группу исследования, 5 пациентов без АС входили также в группу подисследования 1.

Таким образом, общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 651 человек.

Дизайн исследования представлен на рисунке 9.

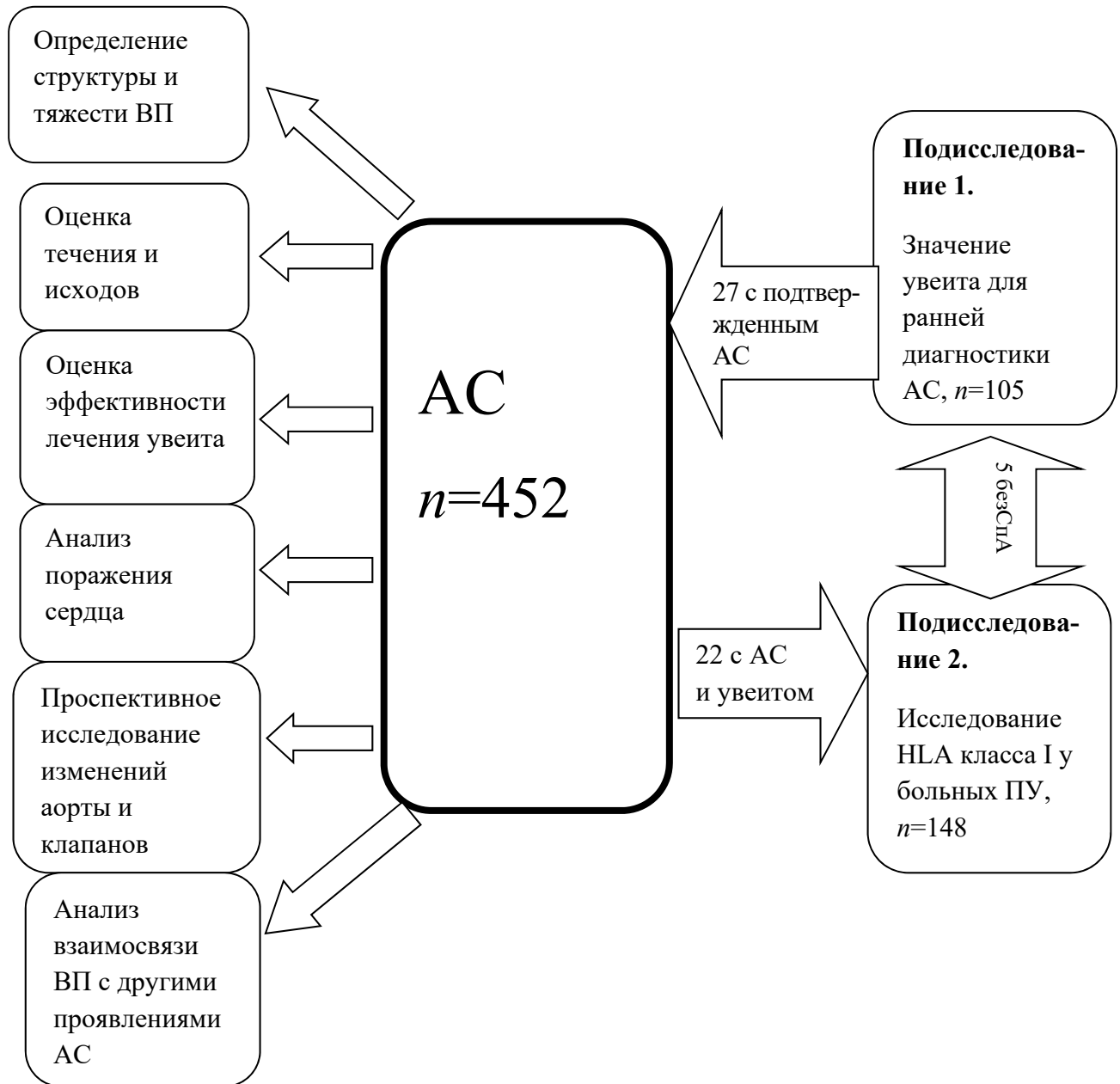


Рисунок 9. Схема дизайна исследования

### 2.3. Основная часть исследования

#### Критерии включения в исследование:

1. Достоверный диагноз АС, установленный в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984) [340].

2. Возраст на момент включения старше 18 лет, для первичной оценки поражения сердца и аорты — возраст до 50 лет на момент выявления симптоматики.

3. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

1. Наличие другого системного воспалительного заболевания, кроме АС.

2. Для исследования поражения сердца и аорты — пациенты, у которых изменения впервые выявлялись в возрасте старше 50 лет.

3. Для исследования поражения сердца и аорты — наличие клинически значимого сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, которое могло повлиять на интерпретацию данных исследования.

4. Для исследования эффективности ингибиторов ФНО $\alpha$  — критерии исключения в соответствии с принятыми рекомендациями по назначению ГИБП [337]:

- наличие ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В и/или С;
- активный или латентный туберкулез, подтвержденный квантифероновым или позитивным кожным тестом, указания на перенесенный туберкулез в анамнезе;
- любая активная инфекция;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- наличие в анамнезе любого злокачественного новообразования;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью 2–3-й стадии, тяжелым нарушением функции легких, печени, почек;
- беременные и женщины в период лактации;
- отказ от применения контрацепции;
- пациенты с алкогольной или лекарственной зависимостью.

5. Для исследования эффективности ингибиторов ФНО $\alpha$  и сульфасалазина: изменения лабораторных показателей (гемоглобин <85 г/л, нейтрофилы <1500 мм<sup>3</sup>; повышение аланинаминотрансферазы и/или аспарагинаминотрансферазы, креатинина >2 верхних границ нормы.

6. Отказ пациента от участия в исследовании, в том числе от проведения медицинских манипуляций и диагностических процедур.

**Материал исследования.** Объектом исследования были 452 больных с достоверным диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [340]. Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в стационаре или амбулаторно в течение не менее 5 лет.

В исследуемой группе было 363 мужчины и 89 женщин. Медиана возраста больных на момент наблюдения составила 31,5 [24; 41] лет, возраста начала болезни — 19,5 [15; 23] лет, продолжительности болезни — 11,5 [7; 18] лет. У 67 (14,8%) пациентов заболевание началось в возрасте до 16 лет (ювенильное начало). Аксиальная форма АС (с изолированным поражением осевого скелета) наблюдалась у 234 (51,7%) человек, периферический артрит — у 218 (48,3%), поражение тазобедренного сустава (коксит) — у 208 (46,0%). У 433 (95,7%) пациентов выявлен HLA-B27. Общая характеристика больных представлена в таблице 5.

**Таблица 5.** Общая характеристика больных ( $n=452$ )

Пол:	
- мужчины	363
- женщины	89
HLA-B27:	
- положительные	433
- отрицательные	19
Возраст больных (лет), Ме [25; 75 перцентиль]	31,5 [24; 41]
Возраст начала болезни (лет), Ме [25; 75 перцентиль]	19,5 [15; 23]
Длительность болезни (лет), Ме [25; 75 перцентиль]	11,5 [7; 18]
Начало болезни до 16 лет, $n$ (%)	67 (14,8)
Аксиальная форма АС, $n$ (%)	234 (51,7)
Периферический артрит, $n$ (%)	218 (48,3)
Коксит, $n$ (%)	208 (46,0)
Синдесмофиты в шейном отделе позвоночника, $n$ (%)	143 (31,6)
Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, $n$ (%)	256 (56,6)
BASDAI $\geq 4$	305 (67,5)
BASFI $\geq 4$	215 (47,6)

**Методы исследования.** Всем больным проведено всестороннее обследование, принятое в ревматологической клинической практике, с детальной оценкой всех проявлений АС.

*Клинические методы исследования.* При сборе жалоб и анамнеза пристальное внимание обращалось на следующие сведения: указания на воспаление глаз (увеит), жалобы со стороны сердца, кишечника, почек и мочевыводящих путей, а также сведения об имеющихся пороках сердца, перенесенных операциях на сердце (приложение 2). Учитывались данные семейного анамнеза: наличие у родственников псориаза, воспаления глаз, кишечника, пороков сердца. У пациентов, перенесших по крайней мере 1 атаку увеита за период болезни, на основании данных анамнеза учитывалось общее количество обострений к моменту наблюдения и среднее число обострений в год. В случае 3 и более атак в год течение увеита расценивалось как часто рецидивирующее.

Учитывались следующие параметры увеита: локализация воспаления, общее число обострений увеита к моменту наблюдения, среднее число атак увеита в год, продолжительность обострений, наличие осложнений, влияющих на зрение, корреляция между частотой обострений и осложнениями увеита, наличие у больных с увеитом других ВП и периферического артрита. У пациентов с ВЗК выяснялись сведения о частоте стула, наличии крови в кале.

При объективном обследовании учитывались: наличие псориазического поражения кожи и ногтей, аускультативные признаки изменений со стороны сердца (брадикардия, наличие шумов). Объективное исследование опорно-двигательного аппарата включало: оценку периферических суставов, тазобедренных суставов и энтезисов, определение подвижности позвоночника с использованием индекса BASMI [311]. Для оценки воспалительной активности АС использовался индекс BASDAI, для оценки функции позвоночника — индекс BASFI [311].

*Лабораторное исследование.* Всем пациентам выполнялись лабораторные тесты, включавшие клинический анализ крови и мочи, определение креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз, билирубина, СОЭ, СРБ. Прицельное

внимание обращалось на лабораторные признаки повреждения почек или мочевыводящих путей: отклонения в анализах мочи (протеинурия, эритроцитурия), повышение концентрации креатинина и мочевины. Таким пациентам дополнительно выполнялась проба Реберга с оценкой СКФ, канальцевой реабсорбции, а также исследование IgA. Всем пациентам выполнено определение антигена гистосовместимости HLA-B27 в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток ЗАО «Гисанс», исследование проводила старший научный сотрудник кандидат медицинских наук И. А. Гусева.

*Инструментальное исследование.* В число стандартных инструментальных обследований, выполненных всем пациентам, входили следующие:

- рентгенография таза с оценкой КПС и тазобедренных суставов;
- рентгенография шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника;
- ЭКГ в 12 отведениях. При анализе ЭКГ особое внимание обращалось на наличие и выраженность нарушения проводимости (АВ-блокада, внутрижелудочковая блокада).

172 больным была сделана трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid7 (США), ESAOTE TWICE (Италия). ЭхоКГ выполнялась сотрудником отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой Ю. О. Корсаковой. При анализе ЭхоКГ-изменений принимались во внимание следующие признаки:

- утолщение стенок аорты (толщина задней стенки аорты на расстоянии 2–3 см от аортального клапана более 3 мм) [33];
- дилатация корня аорты (более 3,7 см) [33];
- утолщение створок клапанов сердца (более 3 мм) [33];
- наличие и выраженность клапанной регургитации;
- наличие субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump) [73, 33].

**Дополнительные исследования.** Пациенты, имевшие хотя бы 1 эпизод увеита в течение болезни, консультировались офтальмологом с проведением специального обследования, включающего биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию глаз. Пациенты с рецидивирующим увеитом при необходимости направлялись на консультацию в ФГБНУ НИИ глазных болезней, где по показаниям проводилось углубленное исследование глаз, включавшее компьютерную периметрию с использованием аппарата «Octopus 900» Interzeag AG, УЗИ (В-сканирование) глаз сканером Voluson 730, флюоресцентную ангиографию (Retinal camera Topcon TRC 50EX) и электрофизиологические исследования сетчатки на аппарате Super neuro electro lazer and magnetic stimulator, Krutov Lametesk.

5 пациентам, у которых предполагался активный аортит, сделана ПЭТ. ПЭТ выполнялась в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России на аппарате ECATEXACT-47, Siemens, с использованием внутривенного введения <sup>18</sup>F-ФДГ в режиме обследования всего тела.

Пациентам с лабораторными признаками повреждения почек проводилось УЗИ почек, отдельным пациентам выполнялось гистологическое исследование подкожной клетчатки живота или слизистой 12-перстной кишки для выявления амилоида. Пациенты с ВЗК при необходимости направлялись на колоноскопию. По показаниям проводились консультации дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога.

## **2.4. Подисследование 1**

### **Критерии включения в исследование:**

1. Достоверный диагноз увеита любой локализации, подтвержденный офтальмологом.
2. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:**

1. Наличие другого воспалительного заболевания глаз (в том числе склерита, эписклерита, кератита).
2. Отказ пациента от участия в исследовании, в том числе от проведения медицинских манипуляций и диагностических процедур.

**Материал исследования.** Объектом исследования были 105 пациентов с разными формами увеитов, направленные офтальмологами в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2007–2009 гг. с целью уточнения природы увеита. Среди этих пациентов было 66 мужчин и 39 женщин, медиана возраста составила 31 [18; 36] (18–60) год, медиана возраста первого эпизода увеита — 34 [19; 60] (17–60) года.

**Методы исследования.** У каждого пациента на основании опроса и результатов офтальмологического обследования детально оценивались следующие клинические параметры увеита: возраст при 1-м эпизоде увеита (до или после 30 лет), локализация воспаления (передний или задний отрезок глаза, панuveит, одно- или двусторонний увеит, поочередное поражение глаз), характер течения увеита (острый рецидивирующий или хронический вялотекущий).

Для выяснения природы увеита и его возможной связи со СПА тщательно выяснялись данные анамнеза, изучалась медицинская документация. Особое внимание уделялось признакам, характерным для АС и других СПА (приложение 3). Учитывались наличие среди кровных родственников псориаза, воспалительного заболевания глаз, кишечника, хронических воспалительных заболеваний позвоночника и суставов. При физикальном обследовании пациентов целенаправленно выявлялись такие признаки, как воспалительная боль в спине, энтезит (особенно пяточных костей), дактилит («сосискообразная» деформация пальца), псориазическое поражение кожи и ногтей, артрит (преимущественно асимметричное поражение суставов нижних конечностей). Боль в спине определялась как воспалительная при наличии следующих признаков: продолжительность боли не менее 3 мес., начало в возрасте до 40 лет, постепенное начало боли, уменьшение боли после физических упражнений, усиление во время



отдыха, ночная боль, уменьшающаяся после пробуждения [311]. Для исключения воспалительного заболевания кишечника и урогенитального тракта пациенты при необходимости осматривались урологом, гинекологом, проктологом, производилась колоноскопия, исследование соскоба из уретры или цервикального канала на хламидии, копрокультуры на носительство бактерий кишечной группы (иерсиний, шигелл, сальмонелл, клебсиелл). Для выполнения микробиологических исследований больные направлялись в ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалея». Кроме того, пациенты обследовались с целью выявления инфекций, с которыми могло быть связано развитие увеита: вируса герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмоза, туберкулеза. С этой целью выполнялись соответствующие лабораторные тесты. При необходимости больные консультировались в специализированных учреждениях (ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Городской Центр по токсоплазмозу).

Всем больным производилась рентгенография таза, грудной клетки. При отсутствии рентгенологических признаков сакроилиита, но наличии болевого синдрома в позвоночнике или КПС, выполнялась МРТ позвоночника и КПС. Всем пациентам выполнено определение антигена гистосовместимости HLA-B27. На основании комплексной клинико-инструментальной оценки определялись параметры увеита, имеющие значение для диагностики АС и других Спа.

## **2.5. Подисследование 2**

### **Критерии включения в исследование:**

1. Достоверный диагноз ПУ, подтвержденный офтальмологом.
2. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:**

1. Наличие другого воспалительного заболевания глаз, кроме увеита.
2. Увеит с локализацией в задних отделах глаза (хориоретинит, нейроретинит), промежуточный увеит (парспланит).
3. Отказ пациента от участия в исследовании, в том числе от проведения медицинских манипуляций и диагностических процедур.

**Материал исследования.** Объектом исследования были 148 пациентов с ПУ. Среди них было 22 пациента с достоверным АС, которые ранее наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и входили в число 452 пациентов основной группы исследования. Остальные 126 человек с ПУ впервые были направлены офтальмологами для обследования в Институт, из них у 30 был диагностирован СпА (16 — АС, 14 — нерентгенологический СпА). Используются данные типирования антигенов HLA I класса пациентов, направленных офтальмологами для обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, а также предыдущие базы данных больных АС.

**Методы исследования.** 148 пациентов с ПУ были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 52 человека с подтвержденным диагнозом СпА (ПУ и СпА), из них у 38 человек был АС, у 14 — нерентгенологический СпА. Медиана возраста больных этой группы на момент обследования составила 31 (27–38) [19; 70] лет, соотношение мужчин и женщин — 34 на 18. Группа 2 состояла из 96 пациентов с другими формами ПУ (52 — идиопатический ПУ, 29 — вирусные увеиты, 2 — рассеянный склероз, 2 — токсоплазмоз, 1 — саркоидоз, 1 — туберкулез, 3 — хламидиоз, 2 — болезнь Бехчета, 3 — ювенильный хронический артрит, 1 — гетерохромный циклит Фукса). В этой группе было 30 мужчин и 66 женщин, медиана возраста больных группы 2 составила 37 (27–47) [19; 65] лет. 150 здоровых тест-доноров составили контрольную группу [39]. Характеристика больных представлена в таблице 6.

**Таблица 6.** Общая характеристика больных ПУ ( $n=148$ )

Показатель	Группа 1 (ПУ+ СПА), $n=52$	Группа 2 (ПУ без СПА), $n=96$
Пол:		
- мужчины	34	30
- женщины	18	66
Возраст на момент обращения (лет), Me [25; 75перцентиль]	31 (27–38) [19; 70]	37 (27–47) [19; 65]
Идиопатический ПУ, $n$ (%)	–	52 (54,2)
Вирусные увеиты, $n$ (%)	–	29 (30,2)
Рассеянный склероз, $n$ (%)	–	2 (2,1)
Токсоплазмоз, $n$ (%)	–	2 (2,1)
Хламидиоз, $n$ (%)	–	3 (3,1)
Саркоидоз, $n$ (%)	–	1 (1,1)
Туберкулез, $n$ (%)	–	1 (1,1)
Болезнь Бехчета, $n$ (%)	–	2 (2,1)
Ювенильный хронический артрит, $n$ (%)	–	3 (3,1)
Гетерохромный циклит Фукса, $n$ (%)	–	1 (1,1)

148 пациентам проведено типирование HLA антигенов класса I с исследованием локусов A, B, Cw в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток ЗАО «Гисанс», исследование проводила старший научный сотрудник кандидат медицинских наук И. А. Гусева.

Анализ распределения HLA-антигенов класса I проведен при сравнении двух групп пациентов с ПУ, а также каждой группы пациентов с контрольной группой.

## 2.6. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных произведена с использованием компьютерных программ Statistika 6 и Microsoft Office Excel 2007. При статистическом анализе проводилось сравнение исследуемых показателей в разных группах. Для анализа качественных переменных применялись абсолютные

и относительные величины с установленным уровнем достоверности ( $p$ ) 0,05. В исследовании антигенов гистосовместимости (HLA)  $p_{\text{corr}}$  (корректированный) вычислялся путем умножения величины  $p_{\text{fisher}}$  на количество исследованных аллелей. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин. При нормальном распределении данные представлялись через среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\delta$ ). Данные, не имеющие нормального распределения, выражались через медиану ( $Me$ ), 25 и 75 перцентили. Для проверки статистических гипотез применялись параметрические и непараметрические критерии: Фишера,  $\chi^2$ , t-тест Стьюдента, Манна — Уитни. Для выявления статистической взаимосвязи между признаками проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона. Для оценки силы статистической связи между параметрами выполнялся одномерный логистический анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Отношение рисков представлялось в виде графика forest plot.

## **2.7. Интерпретация результатов исследования и определение внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита**

В результате тщательного анализа данных комплексного обследования каждого пациента из категории ВП исключались поражения различных органов и систем, которые, по мнению исследователя, могли быть обусловлены разнообразными факторами, в том числе инфекционными, возрастными, влиянием сопутствующих заболеваний или лекарственной терапии. При этом в качестве ВП не учитывались следующие состояния:

- глазные — сосудистые, дегенеративные и прочие невоспалительные заболевания, а также заболевания с доказанной инфекционной этиологией;

- сердечно-сосудистые — кардиоваскулярные нарушения, обусловленные дислипидемией и атеросклерозом, эссенциальная артериальная гипертония; врожденные пороки и малые аномалии сердца;

- кишечные — разнообразные синдромы без подтвержденного морфологически диагноза БК или ЯК;

- кожные — аллергические, инфекционные, грибковые и прочие кожные заболевания;

- почечные — амилоидоз, НПВП-индуцированная нефропатия, мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей;

- прочие патологические изменения органов и систем, в том числе легочные, неврологические, сосудистые, для которых клиничко-патогенетическая связь с АС представлялась сомнительной.

Таким образом, к ВП были отнесены патологические процессы воспалительной природы в рамках основного заболевания. На основании клинической, лабораторной, инструментальной оценки каждого пациента, с учетом данных литературы и предшествующих клинических наблюдений, были выделены следующие симптомокомплексы, которые расценивались как ВП и подверглись дальнейшему анализу:

- увеит;

- поражение аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости;

- ВЗК;

- псориаз;

- нефрит.

**Критерии оценки тяжести ВП.** Критерии тяжести увеита разработаны на основании собственных данных и представлены в главе «Результаты исследования». При оценке тяжести изменений со стороны сердца учитывались: выраженность клапанной регургитации, АВ-блокада II–III степени, наличие протезов клапанов и ЭКС. Тяжесть ВЗК оценивалась в соответствии с индексом R. Harvey и J. Bradshaw (HBI) с учетом частоты стула, наличия крови в кале, боли в животе и общего самочувствия (приложение 5) [157]. Тяжесть псориаза

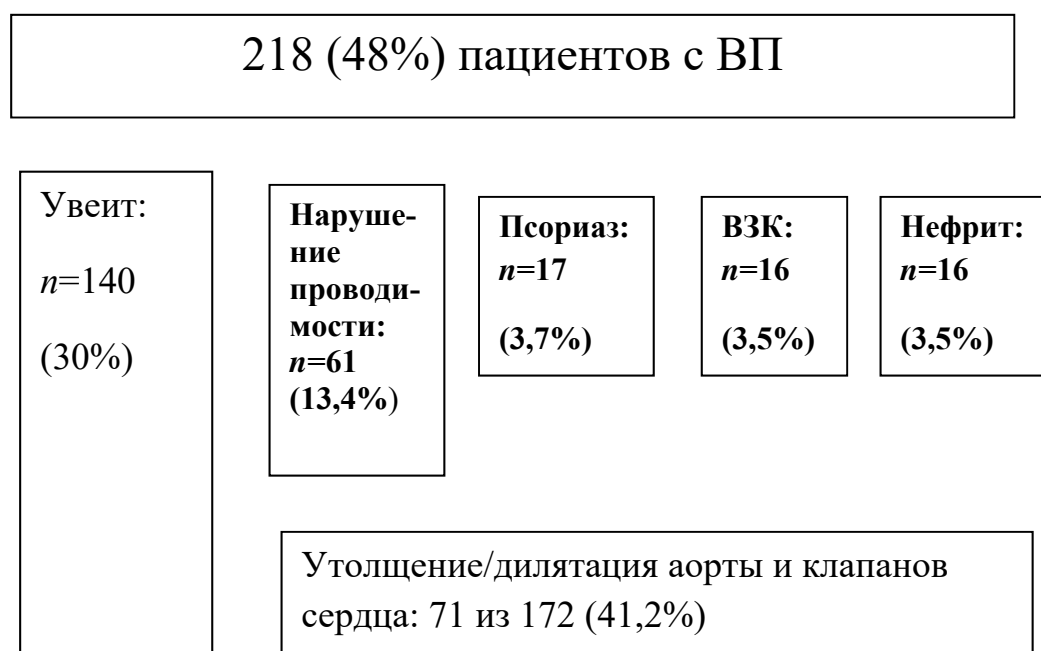
оценивалась по общей площади поражения тела (Body Surface Area, BSA) и индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) (приложение 5) [134]. Критериями тяжести нефрита считались наличие ХБП  $\geq 2$ -й стадии и/или макрогематурия (приложение 5) [184, 80]. Критерии оценки тяжести ВП представлены в таблице 7.

**Таблица 7.** Критерии тяжести ВП АС

Поражение аорты и клапанов сердца	Нарушение проводимости	Нефрит	ВЗК	Псориаз
Аортальная/митральная регургитация 3-4-й степени, протезы клапанов	АВ-блокада II–III степени, наличие ЭКС	ХБП $\geq 2$ -й стадии, макрогематурия	HBI > 10	BSA $\geq 10\%$ , PASI $\geq 10$

## 2.8. Определение структуры внескелетных проявлений

При общей оценке структуры ВП в исследуемой группе больных АС оказалось, что какое-либо из ВП за период болезни было отмечено у 218 из 452 пациентов (48%). Структура ВП в группе больных АС представлена на рисунке 10.



*Рисунок 10.* Структура ВП в исследуемой группе больных АС (*n*=452)

Таким образом, в структуре ВП преобладали увеит и поражение сердца (изменения аорты и клапанов, нарушение проводимости), которые подверглись более детальному анализу; доля других ВП — псориаза, ВЗК, нефрита — составила менее 4%.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Увеит

#### 3.1.1. Клинические проявления и течение увеита

У 140 из 452 (30,9%) пациентов с АС отмечен по крайней мере 1 эпизод увеита к моменту наблюдения. Среди больных с увеитом было 98 (70,0%) мужчин и 42 (30,0%) женщины. Средний возраст больных на момент наблюдения составил  $39,4 \pm 19,2$  лет, продолжительность болезни на момент наблюдения —  $17,7 \pm 11,03$  лет. Дебют АС до 16 лет отмечен у 19 (14%) пациентов, после 16 — у 121 (86%). HLA-B27 был у 136 (97,2 %) пациентов. Сакроилиит 3–4-й стадии выявлялся у 93 (66,4%), 2-й стадии — у 47 (33,6%).

Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника выявлены у 74 (52,8%) пациентов, в шейном — у 48 (34,3%), у 9 (6,4%) больных был тотальный анкилоз позвоночника. У 73 (52,1%) пациентов выявлялся периферический артрит; у 47 (33,6%) имелись другие ВП: у 41 (29,3%) — поражение сердца и аорты, у 6 (4,3%) — псориаз, у 5 (3,6%) — ВЗК, у 1 (0,7%) — нефрит. Общая характеристика группы больных АС с увеитом представлена в таблице 8.

**Таблица 8.** Характеристика больных АС с увеитом ( $n=140$ )

Мужчины, $n$ (%)	98 (70)
Женщины, $n$ (%)	42 (30)
Возраст на момент наблюдения, годы ( $M \pm \delta$ )	$39,4 \pm 19,2$
Средняя продолжительность АС, годы ( $M \pm \delta$ )	$17,7 \pm 11,0$
HLA-B27, $n$ (%)	136 (97,2)
Начало АС, $n$ (%):	
- до 16 лет	19 (13,6)
- после 16 лет	121 (86,4)
Периферический артрит, $n$ (%)	73 (52,1)



Сакроилиит, <i>n</i> (%):	
- 3-4-й стадии	93 (66,4)
- 2-й стадии	47 (33,6)
Синдесмофиты, <i>n</i> (%):	
- в поясничном отделе	74 (52,8)
- в шейном отделе	48 (34,3)
- тотальный анкилоз позвоночника	9 (6,4)
Другие ВП, <i>n</i> (%):	47 (33,6)
- поражение сердца и аорты	41 (29,3)
- псориаз	6 (4,3)
- ВЗК	5 (3,6)
- нефрит	1 (0,7)

У большинства больных — 82 из 140 (58,6%) — увеит дебютировал в первые 10 лет после начала АС. В поздние сроки болезни — после 10 лет — начало увеита отмечено у 21 (15,0%) пациента. У 37 пациентов (26,4%) дебют увеита состоялся до начала клинических проявлений спондилита (рисунок 11).

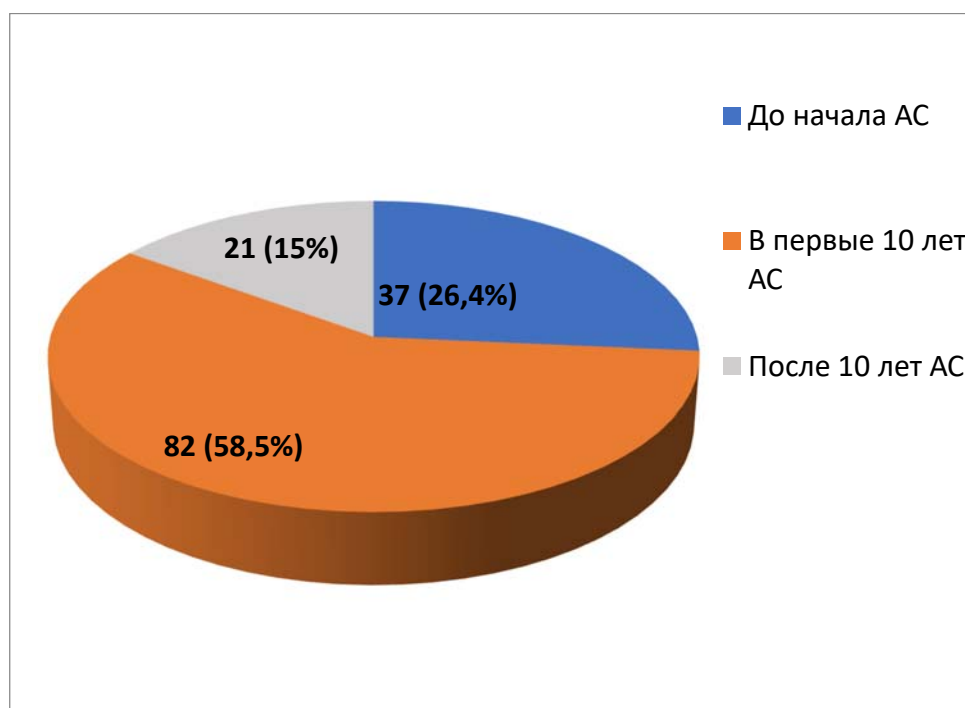


Рисунок 11. Дебют увеита у больных АС (n=140)

Обострения увеита у подавляющего большинства пациентов протекали в виде клинически манифестного воспаления с типичными клиническими проявлениями острого иридоциклита: боль в глазу, инъекция глазного яблока, снижение зрения (рисунок 17). Только у 4 человек не отмечалось боли и покраснения глаза, пациенты жаловались на снижение зрения, появление «тумана» перед глазами. При офтальмологическом обследовании выявлялись воспалительные клетки в стекловидном теле, помутнение влаги передней камеры глаза, а также воспалительные изменения в задних отделах глаза. Такая клиническая картина наблюдалась у пациентов с повторными атаками увеита или в случае преобладающего поражения заднего отрезка глаза.

У 35 (25,0%) из 140 пациентов отмечено не более 2 эпизодов увеита к моменту наблюдения. Примерно такое же количество пациентов — 33 (23,8%) — имели более 10 атак увеита на протяжении болезни, 54 (38,6%) пациента перенесли от 2 до 10 обострений увеита. При оценке частоты эпизодов увеита в год, оказалось, что у 34 (24,2%) больных отмечалось в среднем более 2 эпизодов увеита в год. У 41 (29,3%) человека регистрировалось в среднем 1–2 обострения увеита в год, у 65 (46,4%) — менее 1 (рисунки 12, 13).

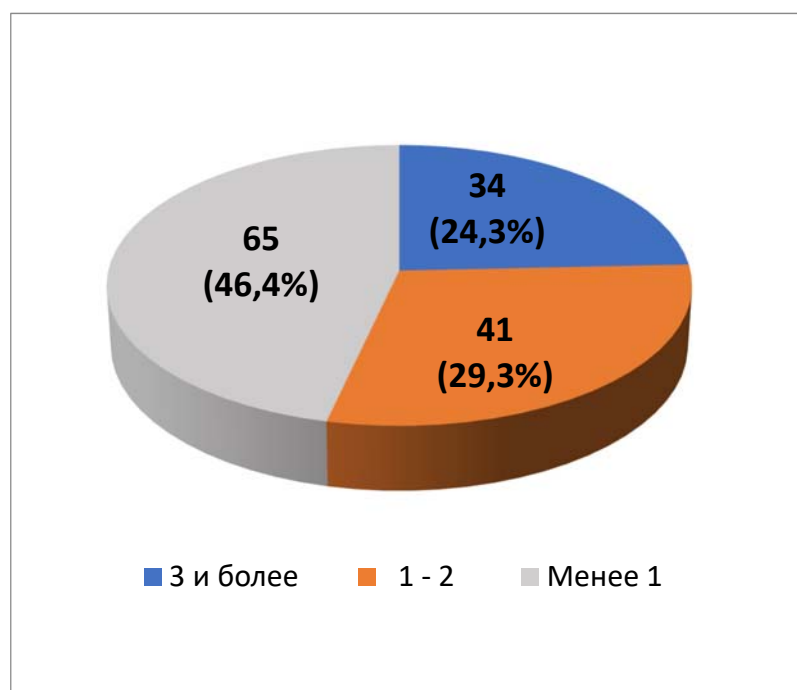
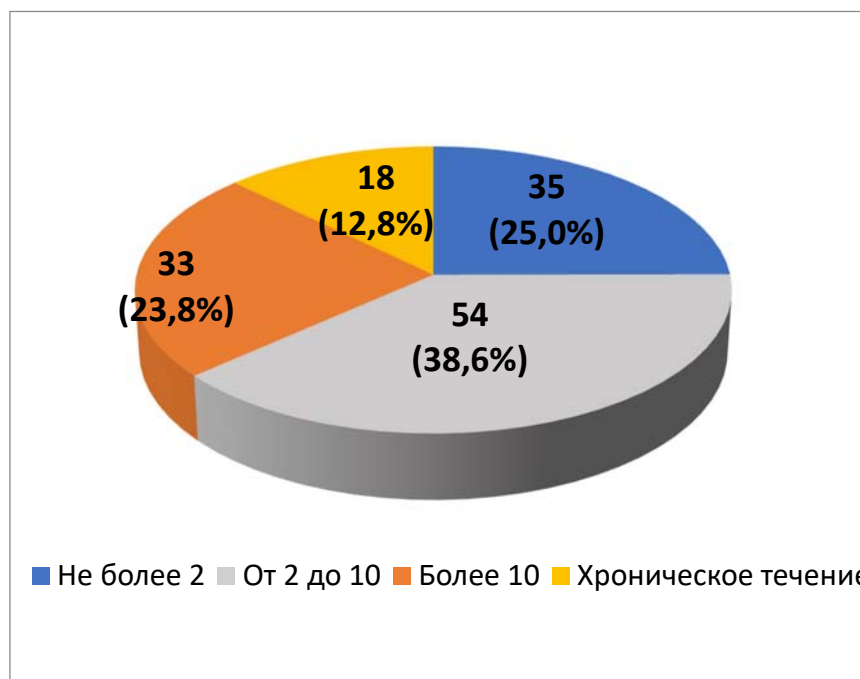
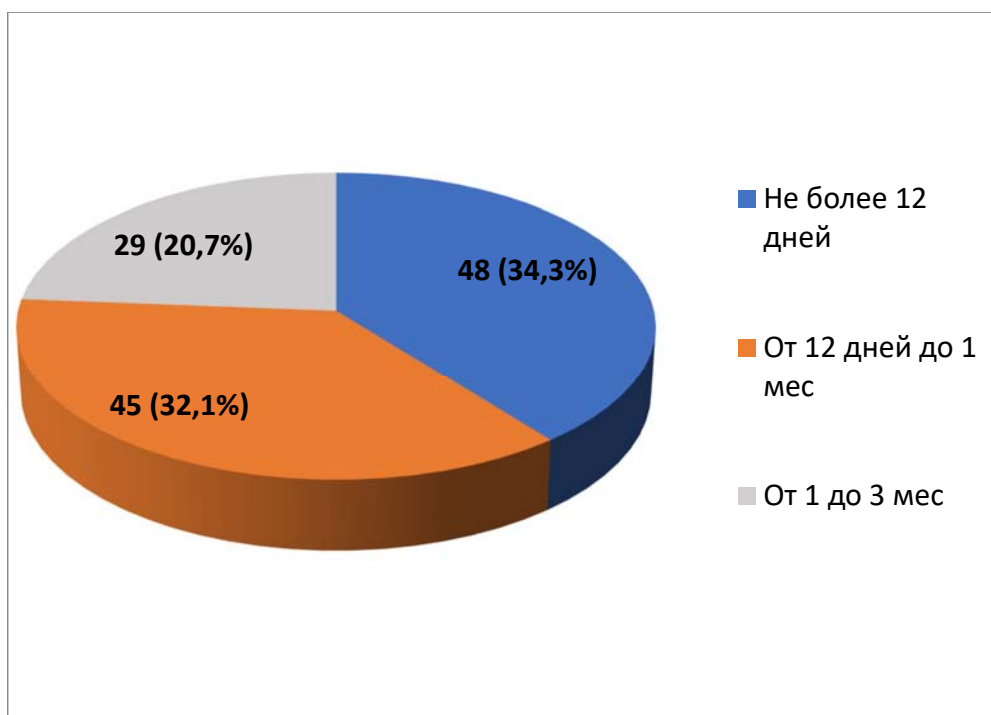


Рисунок 12. Число обострений увеита в год ( $n=140$ )



*Рисунок 13.* Число обострений увеита к моменту наблюдения

При оценке продолжительности обострений оказалось, что у 48 (34,3%) больных средняя длительность атаки увеита была не более 12 дней, у 45 (32,1%) — от 12 дней до 1 мес., у 29 (20,7%) — от 1 до 3 мес. (рисунок 14).



*Рисунок 14.* Средняя продолжительность обострений увеита у больных АС ( $n=140$ )

У 18 (12,8%) больных наблюдалось хроническое течение увеита. У этих пациентов воспаление глаз персистировало более 3 мес., а в период клинической ремиссии выявлялись биомикроскопические признаки воспаления: воспалительные клетки в передней камере глаза и в стекловидном теле, преципитаты на эндотелии роговицы, помутнение влаги передней камеры.

Оценка локализации воспаления продемонстрировала, что у подавляющего большинства больных — 118 (84,3%) — наблюдался изолированный иридоциклит. Напротив, изолированное поражение задних отделов глаза выявлено только у 2 (0,01%) пациентов: у одного из них — хронический хориоретинит, у другого — васкулит сосудов сетчатки. Клиническая картина у этих больных, помимо нетипичного для АС поражения глаз, имела ряд других особенностей. У одного из них отсутствовал HLA-B27, однако наличие стойкой воспалительной боли в спине, двустороннего сакроилиита 4-й стадии, коксита, артрита суставов передней грудной стенки в сочетании с ограничением подвижности позвоночника позволили поставить диагноз АС. У второй пациентки был выявлен HLA-B27, двусторонний сакроилиит 2-й стадии. Однако заболевание протекало малосимптомно, со слабо выраженным болевым синдромом в позвоночнике и сохранной функцией, отсутствием других клинических проявлений АС.

У 20 (14,2%) из 140 пациентов наблюдался панувеит — одновременное поражение передних и задних отделов глаза. У 3 из этих пациентов наряду с иридоциклитом выявлен экссудативный хориоретинит, у 5 — кистовидный отек макулы, у 1 — геморрагический хориоретинит, у 3 — ретинальный васкулит, у 2 — передняя оптическая нейропатия (нейроретинит).

Одностороннее воспаление наблюдалось у 122 (87,1%) больных, из них у 45 (32,4%) было поочередное поражение глаз (OD-OS). Двусторонний увеит (одновременное вовлечение обоих глаз) отмечен у 18 (12,8%) человек (рисунки 15, 16).



Рисунок 15. Локализация увеита у больных АС ( $n=140$ )

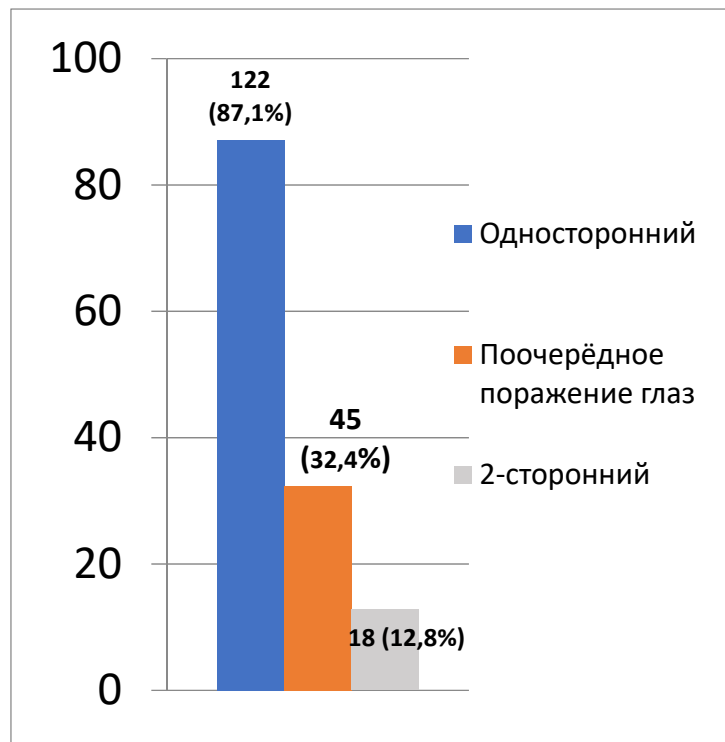


Рисунок 16. Соотношение пациентов с односторонним, поочередным и двусторонним поражением глаз

Характеристика клинических проявлений и течения увеита у больных АС представлена в таблице 9.

**Таблица 9.** Характеристика увеита у больных АС ( $n=140$ )

Характеристика увеита	Количество больных
Начало увеита, $n$ (%):	
- до начала АС	37 (26,4)
- в первые 10 лет АС	82 (58,5)
- после 10 лет АС	21 (15,0)
Число атак за период болезни, $n$ (%):	
- не более 2	35 (25,0)
- 2–10	54 (38,6)
- более 10	33 (23,8)
- хроническое течение	18 (12,8)
Среднее число атак увеита в год, $n$ (%):	
- 3 и более	34 (24,3)
- 1–2	41 (29,3)
- менее 1	65 (46,4)
Средняя продолжительность обострений, $n$ (%):	
- не более 12 дней	48 (34,3)
- от 12 дней до 1 мес.	45 (32,1)
- от 1 до 3 мес.	29 (20,7)
Локализация воспаления, $n$ (%):	
- изолированный иридоциклит	118 (84,3)
- изолированный задний увеит	2 (0,01)
- панувеит	20 (14,2)
- односторонний увеит	122 (87,1)
- поочередное поражение глаз	45 (32,4)
- двусторонний увеит	18 (12,8)

Следующий пример демонстрирует клинические проявления и течение увеита у больных АС.

**Клинический пример 1.** Пациентка З., 1976 года рождения обратилась в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по рекомендации офтальмолога в возрасте 31 года с жалобами на боль в поясничной области, перемежающуюся боль в ягодицах, боль и припухание голеностопных, правого коленного, правого локтевого суставов, снижение зрения правого глаза.

Из анамнеза известно, что в возрасте 20 лет впервые развился артрит правого коленного сустава, через 2 года появилась боль воспалительного ритма в позвоночнике, в том числе в ночное время, утренняя скованность. В сентябре 2007 г. (31 год) после охлаждения почувствовала боль в области правого глаза, покраснение глаза, снижение зрения. Одновременно появилась боль и припухание голеностопных, правого коленного, правого локтевого суставов.

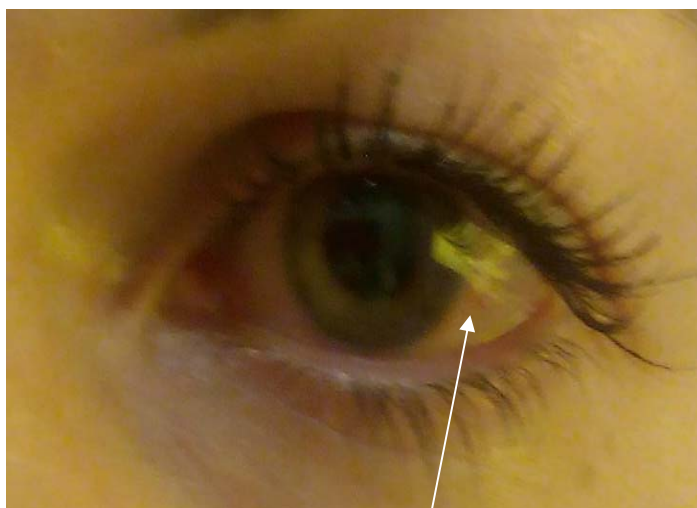
При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой визуально определялась инъекция глазного яблока правого глаза. Движения в позвоночнике были умеренно ограничены: экскурсия грудной клетки — 2 см, тест Шобера — 4 см, боковое сгибание — 15 см, ротация шеи — 65°. Выявлялся положительный симптом Кушелевского справа, артриты голеностопных, правого коленного и правого локтевого суставов. Индекс BASDAI — 4,8, индекс BASFI — 2,4. В анализе крови выявлено ускорение СОЭ — 26 мм/ч по Панченкову, HLA-B27. ЭКГ: синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 46 ударов в мин. На рентгенограмме таза определялся субхондральный остеосклероз, неровность и нечеткость контуров КПС — двусторонний сакроилиит 2-й стадии; на рентгенограмме поясничного и грудного отделов позвоночника — квадратизация тел 3–4-го поясничных позвонков. На МРТ КПС в режиме T2-Fat-Sat в субхондральных отделах тела правой подвздошной кости на уровне нижних отделов сустава определялась зона отека костного мозга — активный сакроилиит.

Осмотр офтальмолога в ФГБНУ НИИ глазных болезней: выраженная смешанная инъекция глазного яблока правого глаза, выпот фибрина в области зрачка, роговица отечная с мелкими преципитатами на эндотелии, радужка отечна. Хрусталик прозрачен. Помутнение и деструктивные изменения стекловидного тела (рисунки 18, 19). При исследовании глазного дна отмечена гиперемия диска зрительного нерва, полнокровие сосудов.

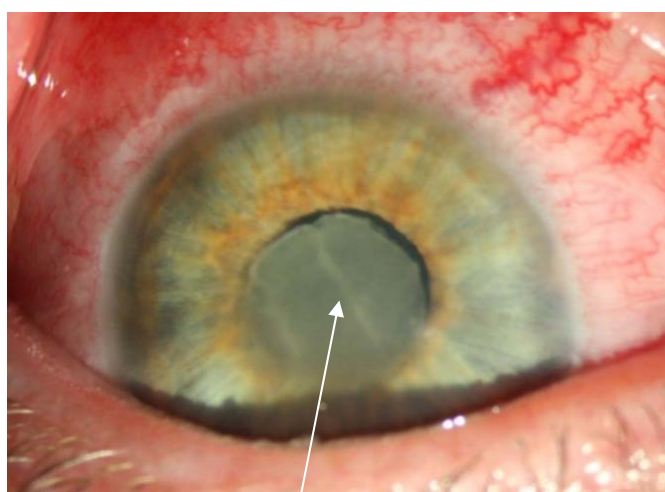
Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, с поражением периферических суставов, острый передний увеит правого глаза, активность высокая, функциональный класс I».

Назначено лечение сульфасалазином 2 г в сут., НПВП, вводился дипроспан внутрисуставно. Офтальмологом назначались противовоспалительные глазные капли, мидриатики, парабульбарные инъекции ГК. В результате лечения уменьшились боль в спине и припухание суставов, атака увеита была полностью купирована в течение месяца.

В последующие 4 года на фоне постоянного приема сульфасалазина и НПВП увеит рецидивировал ежегодно в осенний период, иногда 2 раза в год, с вовлечением то правого, то левого глаза. В 2012 г. инициирована терапия ГИБП, что привело к длительной ремиссии увеита.

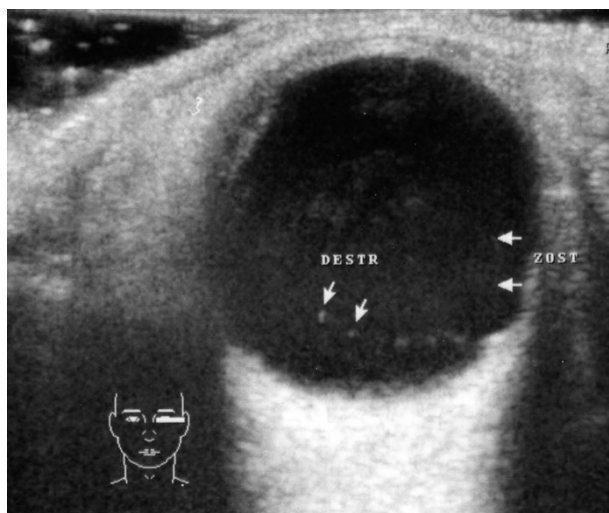


*Рисунок 17.* Увеит у больной АС: конъюнктивальная инъекция.  
Фото А. А. Годзенко



*Рисунок 18.* Острый передний увеит при АС: инъекция, фибрин в области зрачка.  
Фото предоставлено И. Ю. Разумовой (ФГБНУ НИИ глазных болезней)





*Рисунок 19.* Увеит у больной АС. Выпот воспалительных клеток в стекловидное тело и деструктивные изменения (УЗИ — В-сканирование).  
Фото предоставлено И. Ю. Разумовой (ФГБНУ НИИ глазных болезней)

Таким образом, большинство больных АС с увеитом составили В27-позитивные мужчины с дебютом болезни после 16 лет. Увеит чаще манифестировал в первые 10 лет болезни, а у части пациентов был первым клиническим проявлением АС. Артрит периферических суставов отмечен у половины пациентов с увеитом, другие ВП (поражение клапанов сердца и аорты, псориаз, воспаление кишечника, нефрит) — у 1/3 больных. Преобладающей локализацией воспаления были передние отделы глаза — иридоциклит, который наблюдался у 84,3% пациентов, вовлечение задних отделов зафиксировано только у 14,2% пациентов. У подавляющего большинства больных был односторонний увеит, часто с поочередным поражением глаз.

### 3.1.2. Осложнения увеита

Различные осложнения увеита, сопровождающиеся нарушением зрительных функций, выявлены у 41 (29,3%) пациента. Среди них преобладали синехии — у 26 (18,6%), катаракта — у 32 (22,8%), деструкция стекловидного тела — у 20 (14,3%), постувеальная глаукома — у 13 (9,3%), макулопатия (кистозный

макулярный отек) — у 6 (4,3%), лентовидная дегенерация роговицы — у 6 (4,3%), частичная атрофия зрительного нерва — у 3 (2,1%) (рисунки 20, 21).

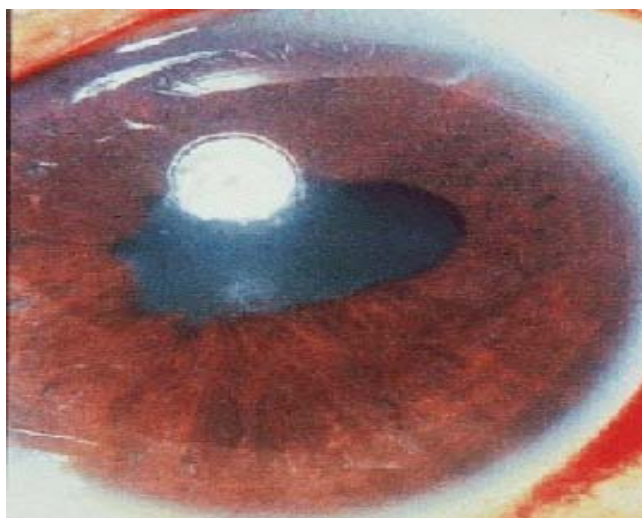


Рисунок 20. Увеит у больного АС: задние синехии, фибриновая пленка. Фото предоставлено И. Ю. Разумовой (ФГБНУ НИИ глазных болезней)

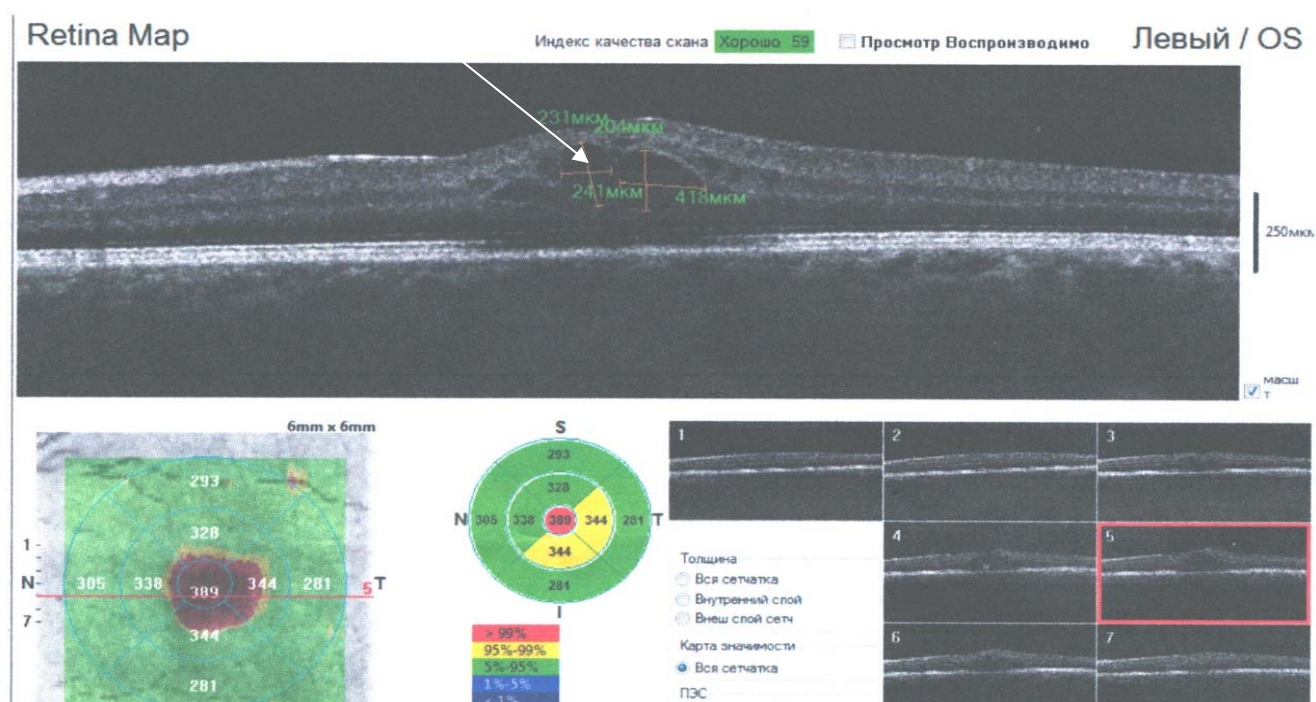


Рисунок 21. Оптическая когерентная томография левого глаза пациента с АС и увеитом: толщина центральной части макулы 389 мкм (норма 257 мкм), полости кистовидного отека

У 7 (5,0%) пациентов отмечалась полная слепота одного из глаз, обусловленная в 5 случаях катарактой, в 2 случаях — атрофией зрительного нерва. Сочетание нескольких осложнений наблюдалось у 22 (15,7%) человек. В большинстве случаев отмечалось сочетание синехий, катаракты, деструкции стекловидного тела. Осложнения увеита представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Осложнения увеита у больных АС ( $n=140$ )

Осложнение	$n$	%
Синехии	26	18,6
Окклюзия зрачка	5	3,5
Постувеальная глаукома	13	9,3
Катаракта	32	22,8
Лентовидная кератопатия	6	4,3
Деструкция стекловидного тела	20	14,3
Макулопатия	6	4,3
Атрофия зрительного нерва	3	2,1
Слепота	7	5,0
Сочетание нескольких осложнений	22	15,7
Всего	41	29,3

При исследовании взаимосвязи между характером течения увеита и развитием осложнений была выявлены следующие корреляции:

1. Прямая корреляционная связь между частотой обострений увеита и развитием осложнений: синехий, катаракты, глаукомы, деструкции стекловидного тела (таблица 11).

2. Прямая корреляционная связь между продолжительностью обострений и синехиями, катарактой, деструкцией стекловидного тела (таблица 11).

**Таблица 11.** Корреляция ( $r$ ) между частотой и длительностью обострений и осложнениями увеита

Показатель	Синехии	Катаракта	Глаукома	Деструкция стекловидного тела
Общее число атак увеита $>10$	$r=0,310,$ $p=0,000291$	$r=0,388,$ $p=0,000003$	$r=0,372,$ $p=0,000008$	$r=0,210,$ $p=0,013$
Среднее число атак увеита в год $\geq 3$	$r=0,398,$ $p=0,000002$	$r=0,351,$ $p=0,000094$	$r=0,415,$ $p=0,000001$	$r=0,241,$ $p=0,01$
Длительность обострений от 12 дней до 1 мес.	$r=0,365,$ $p=0,00023$	$r=0,336,$ $p=0,00023$	$r=0,315,$ $p=0,00065$	$r=0,296,$ $p=0,009$
Длительность обострений более 1 мес.	$r=0,660,$ $p=0,0003$	$r=0,460,$ $p=0,00015$	$r=0,697,$ $p=0,00034$	$r=0,480,$ $p=0,006$

В качестве примера приводим историю болезни пациента с тяжелым течением увеита и множественными осложнениями.

**Клинический пример 2.** Пациент О. 1977 года рождения, заболел в возрасте 21 года, когда впервые появились боль и припухание коленных суставов, через год наблюдались артриты голеностопных суставов, ускорение СОЭ до 65 мм/ч по Панченкову, покраснение глаз. Был поставлен диагноз «Реактивный артрит», назначалось лечение НПВП, антибиотиками с эффектом, артриты удалось купировать. Однако через 2 года произошел рецидив артритов коленных, голеностопных суставов, присоединились артриты локтевых, лучезапястных суставов, воспалительная боль в поясничном и шейном отделах позвоночника, тазобедренных суставах, развился иридоциклит правого глаза, который продолжался в течение 2 мес. Через полгода — увеит левого глаза, в дальнейшем увеит рецидивировал 4–5 раз в год. Назначено лечение метотрексатом 20 мг в нед. в комбинации с сульфасалазином 2 г в сут., преднизолоном 20 мг, неоднократные внутривенные инфузии метилпреднизолонa 1000 мг, внутрисуставные и парабульбарные введения ГК с временным эффектом. На этом фоне прогрессировало поражение глаз, непрерывно рецидивировал увеит. Через 4 года после начала болезни развилась катаракта, деструкция стекловидного тела, выраженное снижение зрения обоих глаз, в связи с чем была выполнена операция — экстракция катаракты с имплантацией искусственных оптических линз (ИОЛ) и витрэктомия справа, после чего зрение восстановилось, но через 3–4 нед. вновь резко ухудшилось в связи с массивными наложениями фибрина на ИОЛ. Активность спондилита и артрита оставалась высокой, прогрессировало ограничение подвижности позвоночника, СОЭ — 60 мм/ч. В связи с высокой воспалительной активностью и недостаточной эффективностью терапии пациенту было инициировано лечение инфликсимабом 5 мг/кг в сочетании с метотрексатом 20 мг в нед., сульфасалазином 2 г в сут., преднизолоном 5 мг в сут. В результате лечения артриты регрессировали, боль в спине значительно уменьшилась, лабораторные показатели воспалительной активности снизились. Сохранялось

стойкое снижение зрения из-за массивных наложений фибрина на ИОЛ, дистрофических изменений роговицы и деструкции стекловидного тела.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой через 10 лет после начала болезни выявлялась атрофия мышц плечевого пояса, бедер, сглаженность шейного и поясничного лордоза, выраженный грудной кифоз. Объем движений в позвоночнике был ограничен: экскурсия грудной клетки — 2,5 см, тест Шобера — 3 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 50°, боковое сгибание — 13 см. Определялись сгибательные контрактуры локтевых суставов, сглаженность лучезапястных суставов, болезненность и ограничение отведения в тазобедренных и правом плечевом суставах. Индекс BASDAI — 3,8, индекс BASFI — 4,6. Пациент передвигался с посторонней помощью из-за выраженного снижения зрения. В течение 3 лет (с 28-летнего возраста) был инвалидом II группы.

В анализе крови выявлялось ускорение СОЭ — 22 мм/ч, повышение СРБ — 28 мг/л, HLA-B27. На рентгенограмме таза определялся двусторонний сакроилиит 4-й стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, нечеткость контуров суставных поверхностей левого тазобедренного сустава, кистовидная перестройка структуры головки левой бедренной кости, формирование остеофитов на краях суставных поверхностей бедренных головок. На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника — формирование синдесмофитов между боковыми углами Th12–L2, передними углами Th11–Th12. На рентгенограмме кистей и стоп — околосуставной остеопороз, множественные эрозии пястно-фаланговых суставов, запястно-пястных суставов, костей запястий, многих плюснефаланговых суставов. На рентгенограмме коленных суставов — утолщение мягких тканей, глубокие эрозии латеральных и медиальных мыщелков большеберцовых костей, щели суставов сужены, контуры суставных поверхностей нечеткие.

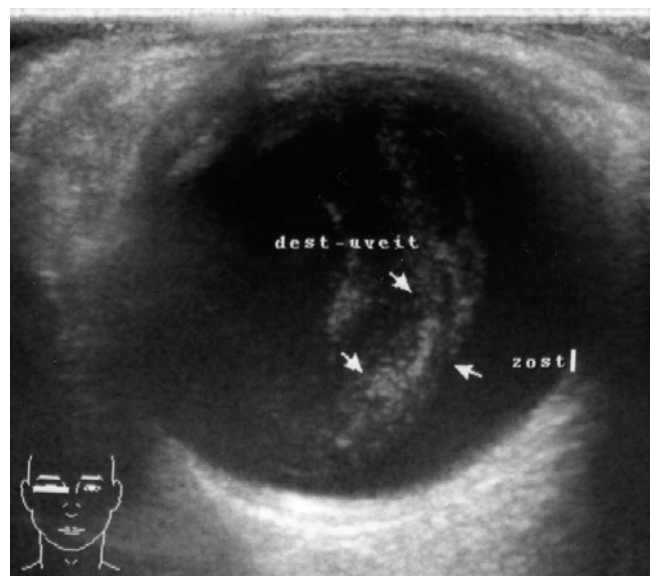
Консультация офтальмолога ФГБНУ НИИ глазных болезней: смешанная инъекция с обеих сторон, справа — дегенерация роговицы, на эндотелии единичные старые преципитаты, субатрофия радужки, зрачок неправильной формы, задние синехии, зрачок не реагирует на свет, ИОЛ в центре густо покрыта наложениями фибрина, глазное дно за флером. Слева — дегенерация эпителия

роговицы, на эндотелии единичные старые преципитаты, радужка субатрофична, зрачок в центре, круговая задняя синехия, на свет не реагирует, ИОЛ в центре покрыта фибриной пленкой, деструкция стекловидного тела, глазное дно за флером (рисунок 22).

Поставлен диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с поражением тазобедренных суставов, периферических суставов (деструктивный артрит 3-й стадии), активность высокая, функциональный класс II. Хронический увеит обоих глаз, осложненная катаракта, дегенерация роговицы, артифакция, фибриная пленка на ИОЛ.

Пациенту продолжено лечение инфликсимабом 300 мг внутривенно капельно, метотрексатом 20 мг в нед., сульфасалазином 2 г в сут., преднизолоном 5 мг в сут., вводился дипроспан внутрисуставно. В ФГБНУ НИИ глазных болезней выполнено 4 сеанса лазерной дисцизии (иссечения) фибриной пленки на ИОЛ.

На фоне лечения достигнута клиничко-лабораторная ремиссия суставного процесса, улучшились зрительные функции. При повторном осмотре офтальмолога отмечено повышение остроты зрения, отсутствие признаков активного воспаления, прозрачность роговиц обоих глаз. После лазерной дисцизии передняя поверхность ИОЛ частично освобождена, но полной прозрачности не достигнуто.



*Рисунок 22.* Увеит у пациента О. УЗИ (В-сканирование глаза): деструкция стекловидного тела, отслойка задней гиалоидной мембраны. Фото предоставлено И. Ю. Разумовой (ФГБНУ НИИ глазных болезней)

У данного пациента с достоверным АС, протекающим с высокой воспалительной активностью и имеющим определенные особенности течения в виде деструктивного периферического артрита, увеит был одним из ведущих клинических проявлений, что определяло прогноз болезни и выбор тактики лечения. Несмотря на активную противовоспалительную терапию с применением ГИБП, комбинации БПВП, ГК, воспалительный процесс привел к тяжелым осложнениям со стороны зрения, слепоте, необходимости повторных оперативных вмешательств.

Таким образом, осложнения увеита с нарушением зрительных функций наблюдались у значительной части больных АС — 29,3%, в том числе у 5% — с развитием слепоты.

Выявленная положительная корреляция между развитием осложнений и частотой и длительностью обострений увеита позволила разработать критерии тяжести течения увеита при АС:

- число обострений в год  $\geq 3$ ,
- длительность обострений  $\geq 1$  мес.,
- наличие осложнений, влияющих на зрение.

### **3.1.3. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передним увеитом со спондилоартритом и без него**

Целью данной части работы было исследование ассоциативной взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия СПА у пациентов. Критерии включения/исключения в эту часть исследования изложены в главе «Материал и методы исследования». Распределение HLA-антигенов I класса у больных СПА (АС и нерентгенологическим аксиальным СПА) с увеитом и ПУ без СПА представлено в таблицах 12 и 13.

**Таблица 12.** Распределение HLA-антигенов у больных ПУ со СПА и ПУ без СПА

HLA	ПУ со СПА, n=52		ПУ без СПА, n=96		Группа контроля, n=150		ОИШ [95% ДИ]	p
	частота антигена, n (%)	частота гена	частота антигена n (%)	частота гена	частота антигена, (%)	частота гена		
A1	11 (21,2)	0,12	17 (17,7)	0,10	35 (23,4)	0,1248	1,25 [0,5; 2,9]	>0,05
A2	34 (65,4)	0,41	40 (41,6)	0,23	74 (49,3)	0,2880	2,6 [1,3; 5,3]	>0,05
A3	8 (15,3)	0,05	21 (21,9)	0,12	36 (24,0)	0,1282	0,6 [0,3; 1,5]	>0,05
A9	12 (25,0)	0,12	26 (27,0)	0,15	33 (22,0)	0,1168	0,8 [0,4; 1,8]	>0,05
23	5 (9,6)	0,05	12 (12,5)	0,067	6 (4,0)	0,0202		
24	7 (13,5)	0,07	14 (14,5)	0,076	27 (18,0)	0,0945		
A10	5 (9,6)	0,05	19 (19,7)	0,11	27 (18,0)	0,0945	0,4 [0,2; 1,2]	>0,05
A11	3 (5,7)	0,04	6 (6,2)	0,03	17 (11,3)	0,0582	0,9 [0,2; 3,8]	>0,05
A19	5 (9,6)	0,05	21 (21,8)	0,12	34 (22,7)	0,1208	0,4 [0,1; 1,0]	>0,05
A25	0	0	2 (2,1)	0,011	11 (7,3)	0,0372	0,3 [0,04; 1,3]	>0,05
A28	3 (5,7)	0,04	5 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	1,1 [0,2; 4,8]	>0,05
B5	5 (9,6%)	0,05	11 (11,5)	0,06	23 (15,3)	0,0797	0,8 [0,3; 2,5]	>0,05
B7	9 (17,3)	0,09	11 (11,5)	0,06	32 (21,3)	0,1127	1,6 [0,6; 4,2]	>0,05
B8	5 (9,6)	0,05	11 (11,5)	0,06	20 (13,3)	0,0689	0,8 [0,3; 2,5]	>0,05
B12	3 (5,7)	0,04	10 (10,4)	0,05	24 (16,0)	0,0835	0,5 [0,1; 2,0]	>0,05
B13	4 (7,7)	0,04	14 (14,6)	0,08	15 (10,0)	0,0513	0,5 [0,2; 1,9]	>0,05
B14	2 (3,8)	0,02	4 (4,2)	0,02	10 (6,7)	0,0341	0,9 [0,2; 5,2]	>0,05
B15	1 (1,9)	0,02	7 (7,3)	0,04	18 (12,0)	0,0619	0,2 [0,01; 1,0]	0,03* p <sub>corr</sub> >0,05
B16	5 (9,6)	0,05	3 (3,1)	0,02	13 (8,7)	0,0445	3,3 [0,7; 14,3]	>0,05
B17	5 (9,6)	0,05	8 (8,3)	0,04	12 (8,0)	0,0408	1,4 [0,4; 3,8]	>0,05
B18	3 (5,7)	0,04	7 (7,3)	0,04	15 (10,0)	0,0513	0,8 [0,2; 3,1]	>0,05
B21	2 (3,8)	0,02	1 (1,04)	0,01	8 (5,3)	0,0258	3,8 [0,3; 42,9]	>0,05
B22	0	0	2 (2,08)	0,01	7 (4,7)	0,0238	—	>0,05
B27	50 (96,1)	0,8	39 (40,6)	0,22	11 (7,3)	0,0372	315,9* [61,9; 76,7], 8,7** [3,9; 19,4]	<0,00001* <0,00010** <0,01***
B35	5 (9,6)	0,05	16 (16,7)	0,09	30 (20,0)	0,1056	0,5 [0,2; 1,3]	>0,05
B37	0	0	2 (2,08)	0,01	4 (2,7)	0,0136	—	>0,05
B40	2 (3,8)	0,02	14 (14,6)	0,08	18 (12,0)	0,0619	0,3 [0,04; 0,4]	>0,05
B41	0	0	5 (5,2)	0,03	3 (2,0)	0,0101	—	>0,05
B47	0	0	0	0	1 (0,7)	0,0035	—	>0,05

Примечание: \* — различия между группой ПУ со СПА и контролем; \*\* — различия между группой ПУ и контролем; \*\*\* — различия между группами ПУ со СПА и ПУ.



**Таблица 13.** Распределение HLA-антигенов у больных ПУ со СПА и ПУ без СПА (локус Сw)

HLA	ПУ+СПА, n=39		ПУ, n=77		Контроль, n=150		ОШ [95% ДИ]	p
Cw1	8 (20,5)	0,11	4 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	2,96* [1,0; 8,7]	0,037* 0,02*** p <sub>corr</sub> >0,05
Cw2	25 (64,1)	0,4	28 (36,3)	0,2	15 (10,0)	0,0513	16,07* [6,4; 41,1] 5,14** [2,4; 11,1]	0,0005* 0,0005**
Cw3	2 (5,1)	0,03	12 (15,6)	0,08	32 (21,3)	0,1129	0,19* [0,03; 0,91]	0,018* p <sub>corr</sub> >0,05
Cw4	8 (20,5)	0,11	13 (16,9)	0,09	34 (22,7)	0,1208	0,88 [0,34; 2,24]	>0,05
Cw5	1 (2,6)	0,01	3 (3,9)	0,02	18 (12,0)	0,0619	0,19 [0,0; 1,44]	>0,05
Cw6	6 (15,3)	0,08	20 (25,9)	0,14	26 (17,3)	0,0906	0,86 [0,29; 2,45]	>0,05
Cw7	5 (12,8)	0,07	21 (27,2)	0,15	58 (38,7)	0,2171	0,23* [0,08; 0,67]	0,002*

*Примечание:* \* — различия между группой ПУ со СПА и контролем; \*\* — различия между группой ПУ и контролем; \*\*\* — различия между группами ПУ со СПА и ПУ.

В группе ПУ со СПА HLA-B27 выявлен у 96,1% (у 50 из 52) пациентов, в группе ПУ без СПА — у 40,6% (у 39 из 96), в контрольной группе — у 7,3% (у 11 из 150). Таким образом, при наличии в генотипе HLA-B27 риск развития (ОШ) совместной патологии (ПУ со СПА) составляет 315,9 (95% ДИ 61,9–2176,7),  $p < 0,0000001$ ; риск развития ПУ — 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4),  $p < 0,000001$ . Среди антигенов локуса С выявлена высокая частота антигена Сw2 в группе ПУ со СПА и группе ПУ в сравнении с группой контроля (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ со СПА при сравнении с группой контроля —  $p < 0,000001$ , ПУ при сопоставлении с группой контроля —  $p < 0,00001$ . Отмечена тенденция к повышению частоты антигена Сw1 в группе ПУ со СПА в сравнении с группой ПУ без СПА и группой контроля (20,5; 5,2 и 8,0% соответственно): ПУ со СПА в сравнении с группой контроля —  $p = 0,037$ , ПУ со СПА в сравнении с ПУ —  $p = 0,02$ . Также выявлено

снижение частоты антигенов В15 и Сw3 в группе ПУ со СпА в сравнении с группой контроля: 1,9 и 12,0% ( $p_{\text{Fisher}}=0,03$ ) и 5,1 и 21,3% ( $p=0,018$ ) соответственно. Однако при расчете  $p_{\text{corr}}$  достоверных различий между группами не получено. Антиген HLA Сw7 выявлялся достоверно более редко в группе ПУ со СпА в сравнении с группой контроля: 12,8 и 38,7% ( $p=0,002$ ). В группе ПУ без СпА частота этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ со СпА. Статистически значимых различий в частоте других антигенов класса I в группе ПУ со СпА в сравнении с группой ПУ без СпА и контрольной группой не установлено.

Таким образом, результаты анализа распределения HLA антигенов класса I подтвердили тесную ассоциацию HLA-B27 с ПУ в российской популяции. Другие ассоциации, кроме Сw2, не были выявлены. Достоверное снижение частоты антигена Сw7 в группе ПУ со СпА в сравнении с контролем при отсутствии снижения частоты этого гена в группе ПУ без СпА может свидетельствовать о протективной роли этого гена в отношении СпА.

### **3.1.4. Эффективность различных методов лечения увеита**

#### **3.1.4.1. Эффективность сульфасалазина**

В ретроспективный анализ эффективности сульфасалазина включены 111 пациентов с увеитом из 452 больных АС, у которых сравнивалась частота обострений увеита на фоне комбинированной терапии сульфасалазином и НПВП и монотерапии НПВП. У всех был в анамнезе по крайней мере 1 эпизод увеита. Сведения об эпизодах увеита были собраны на основании сообщений пациентов и данных медицинской документации. Средний возраст больных этой группы составил  $42,4 \pm 16,3$  лет. Средняя продолжительность АС —  $18,9 \pm 13,5$  лет. HLA-B27 был у 107 (96,4%) больных. 49 человек получали комбинированную терапию,

включавшую сульфасалазин 2 г в сут. и НПВП в течение не менее 1 года. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила  $3,9 \pm 2,28$  лет. У 6 из 49 пациентов было часто рецидивирующее течение увеита — более 3 эпизодов в год, у 43 — не более 3 эпизодов в год.

62 пациента принимали только НПВП на протяжении всего периода наблюдения, средняя длительность лечения составила  $7,2 \pm 6,4$  лет. У 9 из них средняя частота увеита составила более 3 атак в год, у 53 — не более 3 атак в год. Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, 23 принимали только НПВП в течение не менее 1 года до начала комбинированной терапии; у 10 из них было течение с частыми рецидивами — более 3 эпизодов увеита в год, у 13 — не более 3. Характеристика группы больных представлена в таблице 14.

Эффективность лечения оценивалась путем сравнения частоты обострений увеита на фоне применения комбинированной терапии НПВП и сульфасалазином и монотерапии НПВП. Для подсчета частоты обострений определялось среднее количество атак увеита в год путем деления общего количества обострений в период лечения на продолжительность лечения в годах для каждого пациента, затем вычислялось среднее значение для всей группы пациентов.

**Таблица 14.** Характеристика группы больных АС с увеитом, у которых оценивалась эффективность сульфасалазина ( $n=111$ )

Количество атак	Монотерапия НПВП, $n=62$	Комбинированная терапия НПВП и сульфасалазином, $n=49$	Последовательное применение монотерапии НПВП и комбинированной терапии, $n=23$ (из 49)
Больше 3 атак в год	9	6	10
Не больше 3 атак в год	53	43	13

Для всей группы пациентов среднее число обострений увеита на фоне монотерапии НПВП составило  $2,06 \pm 2,04$  в год, на фоне комбинированной терапии

НПВП и сульфасалазином меньше —  $1,41 \pm 1,83$  в год, однако различия были недостоверны:  $p=0,08$ .

Среди пациентов с частотой атак увеита не более 3 в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем у пациентов на монотерапии НПВП:  $0,99 \pm 0,87$  и  $1,37 \pm 0,91$  соответственно,  $p=0,04$ . Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии:  $5,7 \pm 2,5$  и  $5,5 \pm 2,7$  соответственно,  $p=0,9$ .

В подгруппе пациентов, получавших последовательно монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено у 13 больных с исходной частотой атак не более 3 в год: с  $1,92 \pm 0,96$  до  $0,4 \pm 0,44$ ,  $p=0,00003$ . У 10 человек с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 эпизодов в год) достоверного снижения частоты обострений на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией не произошло: с  $5,9 \pm 3,02$  до  $5,33 \pm 1,1$ ,  $p=0,6$ .

Данные по сравнительной частоте обострений увеита на фоне комбинированной терапии НПВП и сульфасалазином и монотерапии НПВП представлены в таблице 15, рисунках 23, 24.

**Таблица 15.** Частота обострений увеита у больных АС на фоне комбинированной терапии НПВП и сульфасалазином и монотерапии НПВП ( $n=111$ )

Все пациенты, $n=111$				Последовательная терапия, $n=23$ (из 49)	$p$
	НПВП	НПВП и сульфасалазин	$p$		
$n$	62	49			
Количество атак	$2,06 \pm 2,04$	$1,41 \pm 1,83$	0,08		
Более 3 атак в год					
$n$	9 из 62	6 из 49		10 из 23	
Количество атак	$5,7 \pm 2,5$	$5,5 \pm 2,7$	0,9	$5,9 \pm 3,02$	$5,33 \pm 1,1$ , 0,6
Не более 3 атак в год					
$n$	53 из 62	43 из 49		13 из 23	
Количество атак	$1,37 \pm 0,91$	$0,99 \pm 0,87$	0,04*	$1,92 \pm 0,96$	$0,4 \pm 0,44$ , 0,00003*

Примечание: \* — различия достоверны.

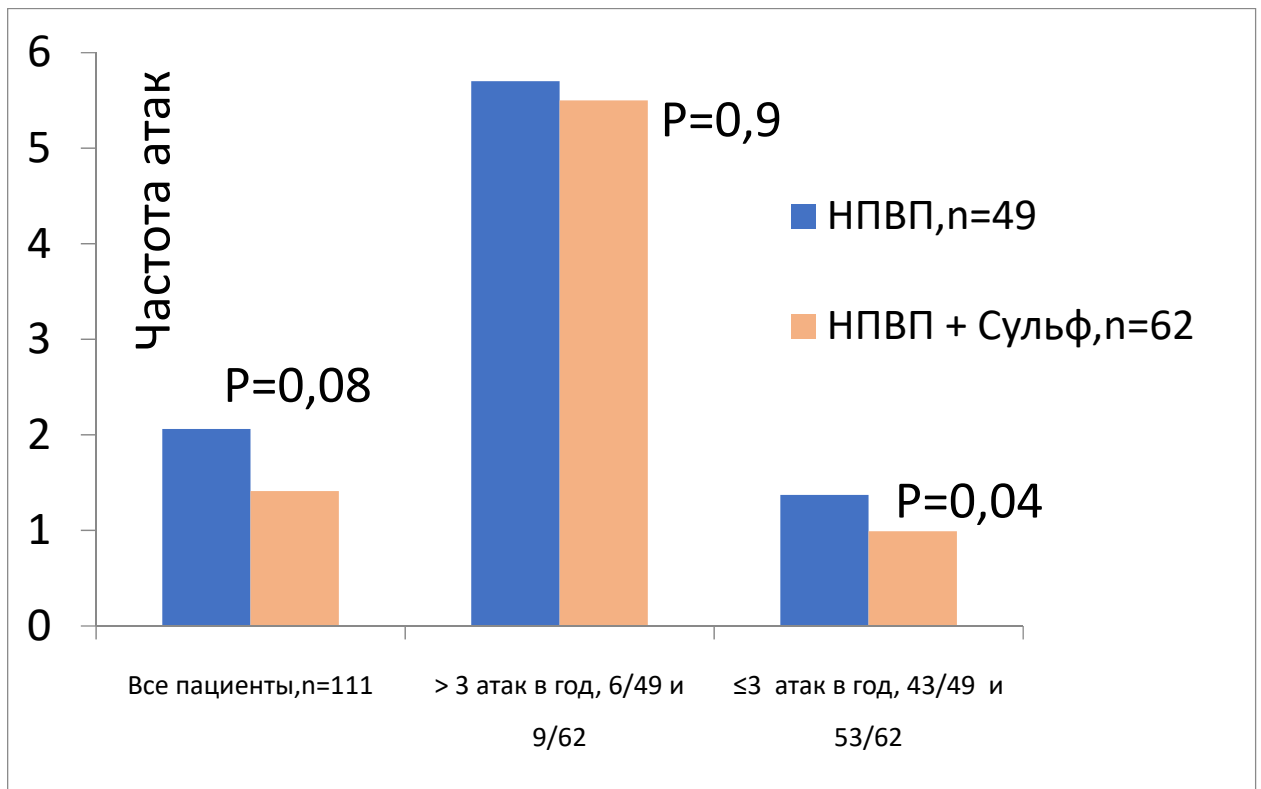


Рисунок 23. Средняя частота атак увеита на фоне монотерапии НПВП в сравнении с комбинированной терапией НПВП и сульфасалазином

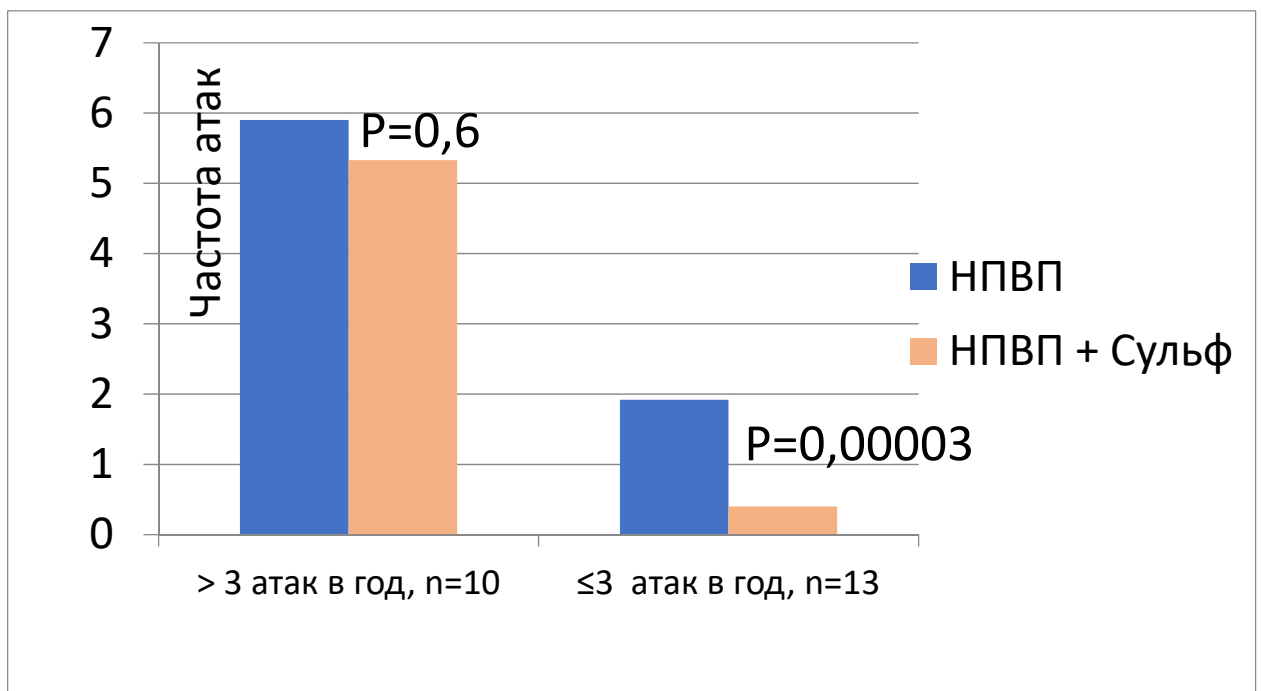


Рисунок 24. Снижение частоты атак увеита у пациентов, последовательно получавших монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином (n=23)

Таким образом, сравнение частоты обострений увеита на фоне комбинированной терапии НПВП и сульфасалазином и монотерпии НПВП показало, что комбинированная терапия существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более 3 атак в год).

### **3.1.4.2. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли альфа**

В данное исследование включены 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, которые получали терапию ингибиторами ФНО $\alpha$  в течение не менее 1 года и имели в анамнезе более 1 эпизода увеита. Сбор сведений об эпизодах увеита производился путем опроса пациентов и анализа медицинской документации. Средний возраст больных данной группы был  $43,8 \pm 13,5$  лет. Средняя длительность АС —  $21,5 \pm 11,8$  лет.

Все пациенты данной группы были HLA-B27-позитивны. Средняя продолжительности лечения (медиана) от первого эпизода увеита до назначения ингибиторов ФНО $\alpha$  составила 5 (5–9,7) [1; 30] лет. В этот период все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию (таблица 16): 18 человек принимали только НПВП, 30 — НПВП и БПВП, включая сульфасалазин (23 больных), метотрексат (4 пациента), циклоспорин (4 больных).

Медиана длительности лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  составила 3 (3,5–5) [1; 9] года. 25 человек получали инфликсимаб, 15 — адалимумаб, 11 — этанерцепт. 7 пациентов получали 2 и более препарата последовательно. Медиана продолжительности лечения инфликсимабом была 4 (2,7–5,3) [1; 8] года, адалимумабом — 1,8 (1–2) [1; 5] лет, этанерцептом — 1,6 (1–2) [1; 3] лет.

**Таблица 16.** Проводимое лечение у пациентов с АС и увеитом ( $n=48$ )

Препарат	Число пациентов ( $n$ )	Длительность лечения (годы)
НПВП	18	5*(5–9,7)** [1; 30]***
НПВП и БПВП	30	
Инфликсимаб	25	4 (2,7–5,3) [1; 8]
Адалимумаб	15	1,8 (1–2) [1; 5]
Этанерцепт	11	1,6 (1–2) [1; 3]
Все ингибиторы ФНО $\alpha$	48	3 (3,5–5) [1; 9]

*Примечание:* \* — медиана, \*\* — межквартильный диапазон, \*\*\* — минимальные и максимальные значения.

Эффективность лечения оценивалась путем сопоставления частоты обострений увеита на фоне применения ингибиторов ФНО $\alpha$  и традиционной противовоспалительной терапии. Для подсчета частоты обострений вычислялось среднее количество атак увеита в год путем деления общего числа обострений в период лечения на длительность лечения в годах для каждого пациента, после чего вычислялась медиана значений для всей группы пациентов.

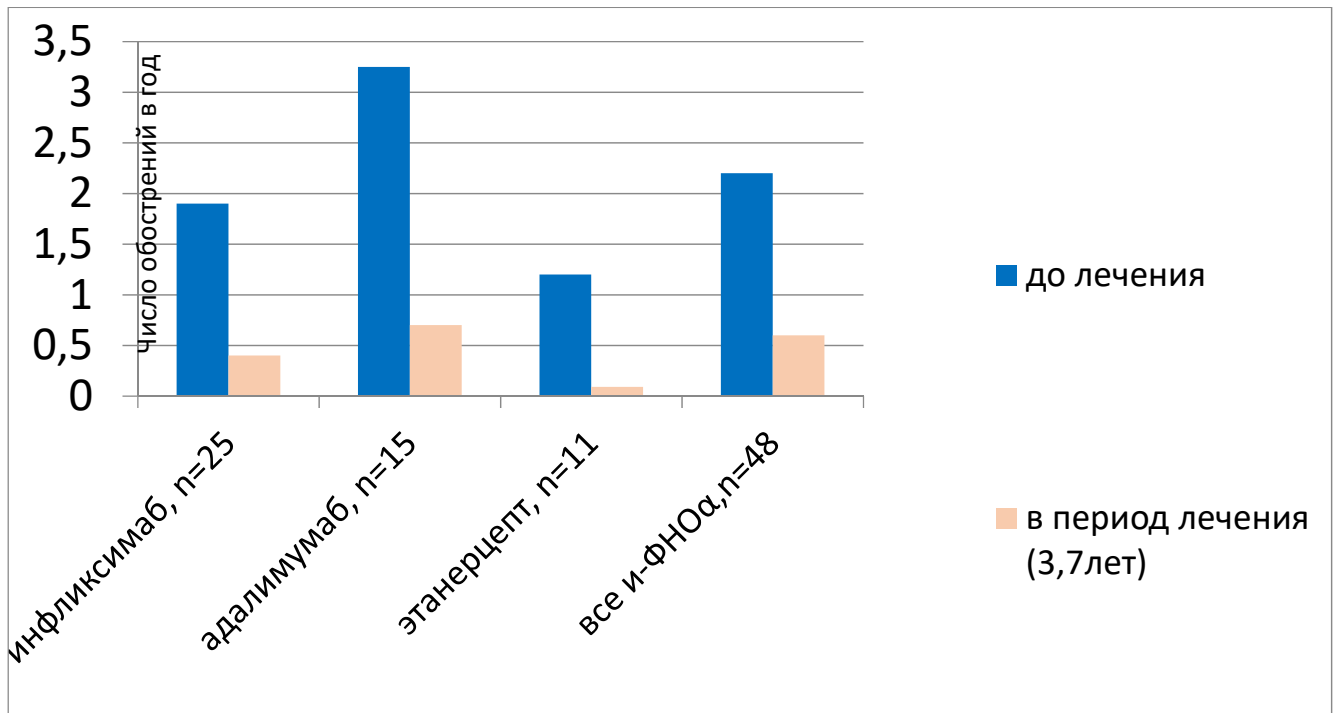
При подсчете количества обострений на фоне применения разных препаратов оказалось, что медиана количества эпизодов увеита до начала терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  составила 1 (0,4–3) [0,1; 12] в год для всех пациентов. Наиболее высоким этот показатель был в группе пациентов, которые получали адалимумаб — 1,75 (1–4,5) [0,2; 12] атак в год, наименьшим — у пациентов, получавших этанерцепт — 0,95 (0,5–1,75) [0,1; 3]. В группе инфликсимаба медиана числа обострений увеита до начала биологической терапии составила 1 (0,2–2,75) [0; 8] в год.

В период применения ингибиторов ФНО $\alpha$  отмечено достоверное снижение числа обострений увеита (таблица 17, рисунок 25). Для всех ингибиторов ФНО $\alpha$  медиана количества эпизодов увеита во время лечения снизилась с 1 (0,4–3) [0,1; 12] до 0 (0–0,5) [0; 8] в год,  $p=0,0007$ . Частота обострений увеита на фоне лечения инфликсимабом снизилась с 1 (0,2–2,75) [0; 8] до 0,1 (0–0,8) [0; 2] в год ( $p=0,002$ ), адалимумабом — с 1,75 (1–4,5) [0,2; 12] до 0 (0–0,07) [0; 7] в год ( $p=0,04$ ), этанерцептом — с 0,95 (0,5–1,75) [0,1; 3] до 0 (0–0,07) [0; 0,6] в год ( $p=0,001$ ).

**Таблица 17.** Сравнение частоты обострений увеита до и во время лечения ингибиторами ФНО $\alpha$

Препарат	Число пациентов, <i>n</i>	Число обострений в год		<i>p</i>
		до назначения ингибиторов ФНО $\alpha$	на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$	
Инфликсимаб	25	1* (0,2–2,75)** [0; 8]***	0,1 (0–0,8) [0; 2]	0,002
Адалимумаб	15	1,75 (1–4,5) [0,2; 12]	0 (0–0,07) [0; 7]	0,04
Этанерцепт	11	0,95 (0,5–1,75) [0,1; 3]	0 (0–0,07) [0; 0,6]	0,001
Все ингибиторы ФНО $\alpha$	48	1 (0,4–3) [0,1; 12]	0 (0–0,5) [0; 8]	0,0007

*Примечание:* \* — медиана, \*\* — межквартильный диапазон, \*\*\* — минимальные и максимальные значения.



*Рисунок 25.* Уменьшение частоты эпизодов увеита у больных АС на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$

У 19 (40%) из 48 пациентов во время применения ингибиторов ФНО $\alpha$  не отмечалось обострений увеита; из них 10 человек получали инфликсимаб, 7 — адалимумаб и 7 — этанерцепт (таблица 18).



**Таблица 18.** Пациенты без обострений увеита в период применения ингибиторов ФНО $\alpha$ 

Препарат	Число пациентов, <i>n</i>	Число пациентов без рецидивов увеита в период терапии ингибиторами ФНО $\alpha$ , <i>n</i> (%)
Инфликсимаб	25	10 (40)
Адалимумаб	15	7 (46)
Этанерцепт	11	7 (63)
Все ингибиторы ФНО $\alpha$	48	19 (40)

Следующие клинические примеры демонстрируют эффективность различных методов лечения увеита у больных АС.

**Клинический пример 3.** Пациентка А. 1958 года рождения впервые обратилась в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2007 г. с жалобами на боль и ограничение подвижности во всех отделах позвоночника, тазобедренных суставах, снижение зрения. По данным анамнеза, заболевание началось в возрасте 32 лет после травмы позвоночника с боли в области поясницы и грудной клетки. В последующие 5 лет произошло вовлечение шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов. Постепенно развивалось ограничение движений во всех отделах позвоночника. С 48 лет — первый эпизод увеита правого глаза (иридоциклит), который продолжался в течение месяца и был купирован местным лечением с применением капель и инъекций ГК. В дальнейшем наблюдались обострения увеита до 5–6 раз в год с поражением то правого, то левого глаза, несмотря на постоянный прием индометацина 150 мг в сут. и сульфасалазина 2 г в сут.

В августе 2010 г. обследована в стационаре ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Выявлены выраженные изменения со стороны позвоночника: сглаженность шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Определялось ограничение подвижности всех отделов позвоночника: ротация в шейном отделе — 60°, расстояние «козелок — стена» — 13 см, экскурсия грудной клетки — 2 см, тест Шобера — 4 см, боковое сгибание в поясничном отделе — 10 см. Индекс BASDAI — 4,8. Лабораторные исследования выявили увеличение

СОЭ — 24 мм/ч, повышение уровня СРБ — 26 мг/л, HLA-B27. На рентгенограммах таза и позвоночника определялся остеопороз, двусторонний сакроилиит 3-й стадии, множественные синдесмофиты в поясничном и грудном отделах. При офтальмологическом обследовании визуализировались старые преципитаты на роговице правого глаза, помутнение хрусталика под задней капсулой, что было расценено как остаточные явления обострения увеита.

Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, HLA-B27-позитивный, двусторонний коксит, рецидивирующий увеит обоих глаз с частыми обострениями, активность высокая».

В связи с частыми обострениями увеита с поражением обоих глаз, недостаточным эффектом стандартной противовоспалительной терапии сульфасалазином и НПВП пациентке была инициирована терапия инфликсимабом в дозе 3 мг/кг (200 мг) по стандартной схеме, которая продолжается в течение 7 лет.

За время лечения инфликсимабом обострений увеита не было. Боль в позвоночнике существенно уменьшилась, индекс BASDAI в пределах 2,9–3,4. Отклонений в лабораторных параметрах не было. Выполнена операция факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ правого глаза. Пациентка продолжает принимать мелоксикам 7,5 мг в сут. и сульфасалазин в прежней дозе.

**Клинический пример 4.** Пациентка П. 1970 года рождения наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2010 г. с диагнозом: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с поражением тазобедренных суставов, симфизит, рецидивирующий увеит обоих глаз, активность высокая».

Из анамнеза выяснилось, что заболевание началось с 22 лет с поражения глаз — рецидивирующий увеит с поочередным поражением глаз, с частотой обострений примерно 1–2 раза в год. Боль в спине воспалительного ритма с 24 лет, в связи с чем пациентка периодически принимала НПВП. С 37 лет присоединилась боль в правом тазобедренном суставе, а также эпизоды артрита правого грудино-

ключичного сустава. В 2006 г. отмечено 5 обострений увеита в течение года. С 2007 г. — ежегодно 2–4 эпизода увеита. В 2010 г. при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой выявлен двусторонний сакроилиит 3-й стадии, HLA-B27, признаки правостороннего коксита, единичные синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника. Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит», назначено лечение НПВП и сульфасалазином в дозе 2 г в сут., однако в последующие 10 мес. перенесла 2 обострения увеита.

При госпитализации в ноябре 2010 г. определялось ограничение движений во всех отделах позвоночника: экскурсия грудной клетки — 2 см, тест Шобера — 3 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 60°, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника — 12 см. Индекс BASDAI — 4,6. Выявлены лабораторные признаки воспаления: увеличение СОЭ до 27 мм/ч по Панченкову, повышение СРБ до 18,3 мг/л. При осмотре офтальмолога определялись задние синехии на правом глазу, деструктивные изменения стекловидного тела с обеих сторон, признаки вторичной катаракты.

В связи с рецидивирующим увеитом, высокой общей воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной противовоспалительной терапии инициировано лечение адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед.

В течение 2 лет лечения адалимумабом обострений увеита не было, уменьшилась боль в позвоночнике и суставах, улучшилась подвижность позвоночника, нормализовались лабораторные показатели воспалительной активности. Пациентка продолжает принимать сульфасалазин 2 г в сут. и эторикокиб 60 мг в сут.

Таким образом, оценка частоты рецидивов увеита у пациентов с АС на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией (НПВП и БПВП) продемонстрировала, что

ингибиторы ФНО $\alpha$  являются эффективным средством воздействия на увеит при АС. По результатам исследования, 3 препарата (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) достоверно снижали число рецидивов увеита по сравнению со стандартной противовоспалительной терапией.

### **3.1.5. Значение клинической оценки увеита в диагностике анкилозирующего спондилита**

Цель данной части работы — продемонстрировать значимость оценки клинических проявлений увеита для ранней диагностики АС. Для этого было обследовано 105 пациентов с разными формами увеитов, которые направлялись офтальмологами на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с целью выяснения причины развития увеита и выявления возможного ревматического заболевания. У всех пациентов было длительное рецидивирующее течение увеита, а также сопутствующие жалобы, которые, по мнению офтальмолога, могли быть связаны с ревматической патологией. Характеристика этой группы пациентов и методы обследования представлены в главе «Материал и методы исследования».

В результате клинического, лабораторного и инструментального обследования у 60 (57,2%) из 105 пациентов были диагностированы различные варианты СпА, в том числе у 27 больных — АС, у 2 — реактивный артрит, у 35 — недифференцированный СпА. У 45 человек диагноз СпА не подтвердился. Дальнейшее обследование позволило у 2 из этих пациентов диагностировать болезнь Бехчета, у 1 — саркоидоз, у 4 — токсоплазмоз, у 10 — вирусный увеит, у 1 — идиопатический гетерохромный циклит Фукса. У 27 пациентов генез увеита остался неуточненным.

Сопоставление клинических параметров увеита в группе больных со СпА и без СпА выявило ряд отличий. В группе СпА у большинства пациентов — 38

(63,3%) из 60 — дебют увеита зафиксирован в возрасте до 30 лет, что было достоверно чаще в сравнении с пациентами с неподтвержденным СПА — 19 (42,2%) из 45,  $p=0,04$ . Одностороннее поражение глаз было выявлено у 51 (85,0%) из 60 больных со СПА и у 26 (57,7%) из 45 пациентов без СПА,  $p=0,003$ .

Кроме того, среди пациентов со СПА достоверно чаще наблюдалось поочередное поражение глаз (то правого, то левого) во время обострений увеита — у 30 (50,0%) из 60 пациентов, в то время как среди больных без СПА такое течение увеита отмечалось достоверно реже — только у 4 (8,9%) из 45,  $p=0,00001$ . Воспаление переднего отрезка глаза (иридоциклит) выявлено у 57 (95,0%) из 60 больных СПА, что было достоверно чаще в сравнении с группой без СПА, где ПУ отмечался у 32 (71,1%) из 45 больных,  $p=0,0017$ .

Напротив, вовлечение задних отделов глаза (хориоретинит, нейроuveит, васкулит сосудов сетчатки) в группе больных СПА выявлялось значительно реже — всего у 6 (10,0%) из 60 человек, в то время как среди пациентов без СПА — у 20 (44,4%) из 45 человек,  $p=0,0001$ . Поражение 2 и более отделов глаз (панувеит) также достоверно реже было диагностировано у больных со СПА — всего у 2 (3,3%) из 60 пациентов, а в группе больных без СПА — у 10 из 45 (22,2%),  $p=0,0039$ .

По характеру течения воспалительного процесса в глазах пациенты со СПА и без СПА также отличались. У большинства больных СПА — 44 (73,3%) из 60 — увеит характеризовался течением в виде рецидивирующих острых атак; среди больных без СПА такой характер течения наблюдался достоверно реже — у 15 (33,3%) из 45 человек,  $p=0,0001$ .

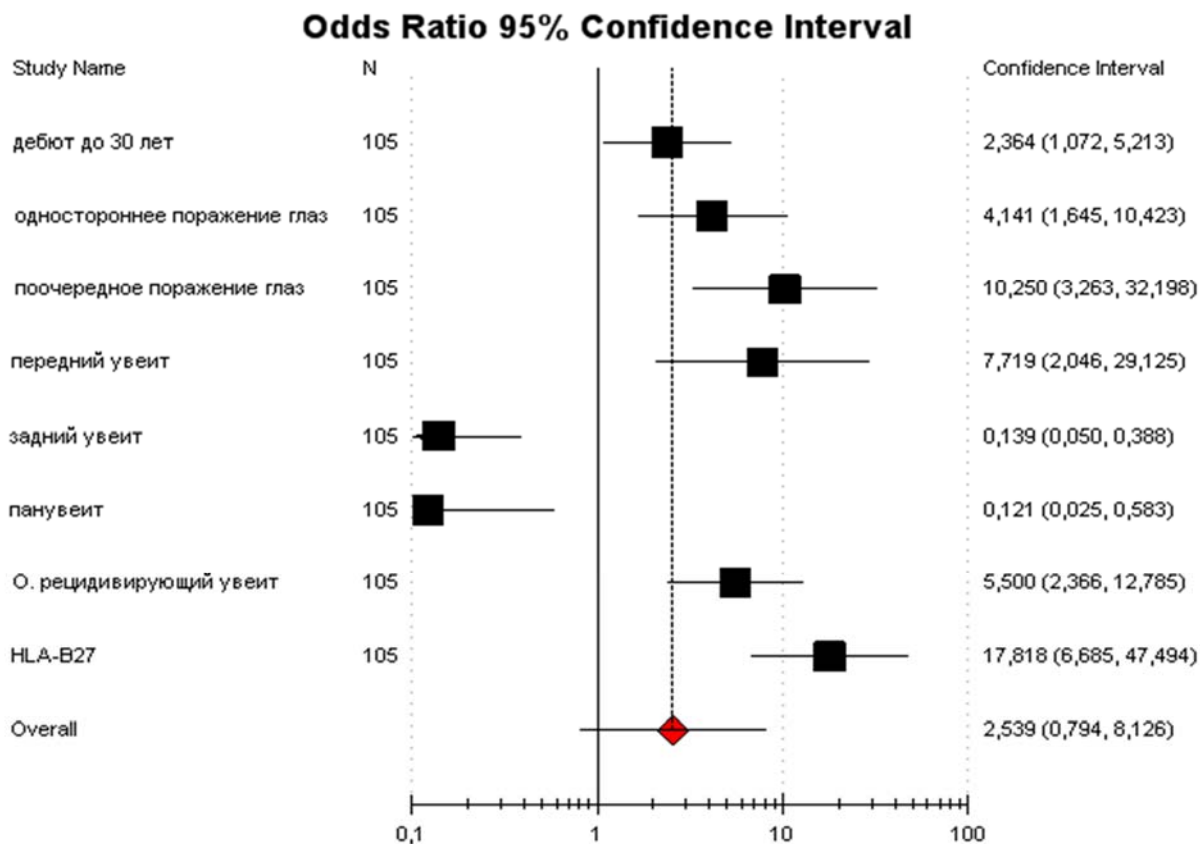
У преобладающего большинства пациентов без СПА течение увеита было хроническим. HLA-B27 выявлен у большинства пациентов со СПА — 49 человек (81,7%), в то время как в группе больных без СПА — только у 9 (20,0%),  $p=0,0001$ . Сравнение основных клинических параметров увеита у пациентов со СПА и без СПА представлено в таблице 19.

**Таблица 19.** Клиническая характеристика увеита у больных со СПА и без него ( $n=105$ )

Характеристика увеита	Больные со СПА, $n=60$	Больные без СПА, $n=45$	$p$	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Дебют до 30 лет, $n$ (%)	38 (63,3)	19 (42,2)	0,04	2,364	1,072	5,213
Одностороннее поражение глаз, $n$ (%)	51 (85,0)	26 (57,7)	0,003	4,141	1,645	10,423
Поочередное поражение глаз, $n$ (%)	30 (50,0)	4 (8,9)	0,0001	10,250	3,263	32,198
Передний увеит, $n$ (%)	57 (95,0)	32 (71,1)	0,0017	7,719	2,046	29,125
Задний увеит, $n$ (%)	6 (10,0)	20 (44,4)	0,0001	0,139	0,050	0,388
Панувеит, $n$ (%)	2 (3,3)	10 (22,2)	0,0039	0,121	0,025	0,583
Острый рецидивирующий увеит, $n$ (%)	44 (73,3)	15 (33,3)	0,0001	5,500	2,366	12,785
HLA-B27, $n$ (%)	49 (81,7)	9 (20,0)	0,0001	17,818	6,685	47,494

Таким образом, анализ клинических проявлений увеита выявил ряд особенностей, позволяющих предположить АС и другие СПА. В большинстве случаев диагноз СПА подтверждался у пациентов с дебютом увеита в молодом возрасте (до 30 лет). Поражение глаз у этих пациентов отличалось рецидивирующими эпизодами острого увеита с вовлечением переднего отрезка одного глаза. К особенностям увеита при СПА можно отнести также поочередное поражение глаз во время атак. Напротив, среди больных, у которых СПА был исключен, увеит начинался в большинстве случаев после 30 лет, протекал в виде хронического воспалительного процесса с частым поражением задних отделов глаз. Среди этих пациентов чаще, чем у группы СПА, отмечался панувеит, а также двустороннее воспаление глаз. Антиген HLA-B27 обнаружен у большинства пациентов со СПА, в то время как большинство пациентов без СПА были B27-негативны, что согласуется с известными данными, демонстрирующими высокую вероятность выявления СПА у пациентов с B27-позитивным острым ПУ [288]. Одномерный логистический анализ с вычислением ОШ и построением графика forest plot позволил определить следующие наиболее значимые факторы,

характеризующие связь увеита и СПА: HLA-B27, поражение переднего отдела глаза, поочередное поражение глаз (рисунок 26).



*Рисунок 26.* Значимость клинических параметров увеита для диагностики СПА, представленная в виде ОШ и 95% ДИ

Следующие клинические примеры иллюстрируют клинические проявления увеита при СПА и других заболеваниях.

**Клинический пример 5.** Пациент Ш. 36 лет был направлен в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой офтальмологом. Из анамнеза выяснилось, что в течение 15 лет пациент страдает увеитом, который протекает в виде острых атак с поражением то левого, то правого глаза. Обострения увеита повторялись примерно 1 раз в год, продолжались около месяца, сопровождались болью в глазу, покраснением, светобоязнью, иногда — субфебрильной температурой. Атаки увеита хорошо контролировались назначением противовоспалительных и циклоплегических

капель, иногда требовались субконъюнктивальные инъекции ГК. По заключению офтальмолога, имелись признаки активного иридоциклита левого глаза в виде смешанной инъекции, точечных преципитатов на эндотелии роговицы, отека радужки, а также осложнения рецидивирующего течения увеита: задние синехии, осложненная катаракта, деструктивные изменения в стекловидном теле. Изменений со стороны задних отделов глаз (сетчатки, зрительного нерва) выявлено не было.

При сборе анамнеза пациента выяснилось, что в течение 10–11 лет его беспокоит боль и скованность в поясничном отделе позвоночника, наиболее выраженная в утренние часы; иногда боль отмечается ночью. Тем не менее по поводу боли в спине пациент к врачам не обращался и не обследовался.

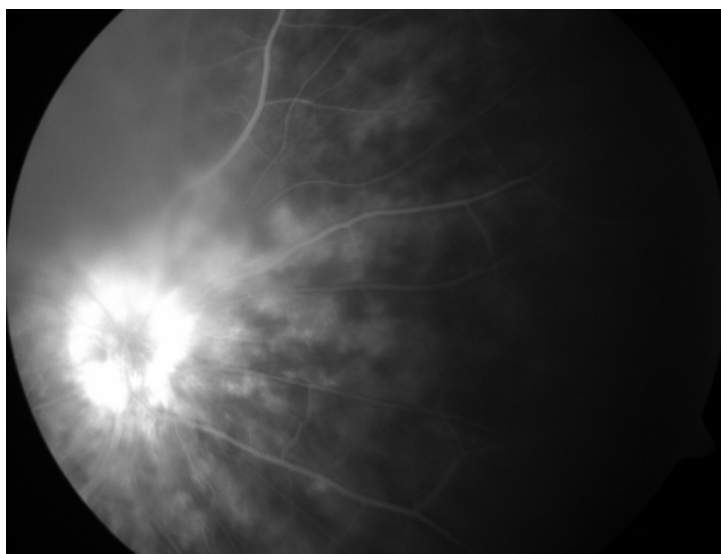
Физикальное обследование выявило изменение осанки: сглаженный поясничный лордоз, усиленный грудной кифоз. При оценке функции позвоночника зафиксировано ограничение подвижности в поясничном и грудном отделах. Изменений периферических суставов не было выявлено. Индекс BASDAI — 4,6, индекс BASFI — 4,8. Лабораторное исследование выявило HLA-B27, а также ускорение СОЭ — 30 мм/ч, повышение СРБ — 28 мг/л. На рентгенограмме таза и поясничного отдела позвоночника визуализировались поздние изменения, свойственные АС: двусторонний сакроилиит 3-й стадии по Келлгрону, квадратизация тел позвонков, единичные синдесмофиты. Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с ВП (рецидивирующий увеит), активность высокая, функциональный класс I».

У представленного пациента с малосимптомным течением спондилита наблюдалась типичная для АС клиническая картина увеита: рецидивирующий ПУ с поочередным поражением глаз, с дебютом в молодом возрасте — до 30 лет. При этом увеит предшествовал спондилиту. Характерные клинические проявления и течение увеита позволили предположить, а затем подтвердить диагноз АС.



**Клинический пример 6.** Больная Д. 61 года обратилась на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по направлению из ФГБНУ НИИ глазных болезней с жалобами на появление «тумана» перед глазами, снижение зрения, которые беспокоят пациентку в течение года. Из анамнеза выяснилось, что в течение многих лет она страдает сахарным диабетом. Офтальмологическое обследование выявило хориоретинальные воспалительные очаги и признаки ретинального васкулита в обоих глазах, при этом в передних отделах глаз патологических изменений обнаружено не было (рисунок 27).

Клинические проявления и течение увеита у данной пациентки (двусторонний увеит хронического течения с поражением заднего отрезка глаз), развившегося в возрасте 60 лет, свидетельствовал не в пользу АС или другого заболевания из группы СпА. При осмотре признаков, характерных для АС или других СпА (артрита, спондилита, энтезита), выявлено не было. Движения в позвоночнике были в пределах возрастной нормы, HLA-B27-негативный. На рентгенограмме таза признаков сакроилиита не обнаружено. При дальнейшем обследовании выявлены антитела к токсоплазме в высоком титре.



*Рисунок 27.* Флюоресцентная ангиография глазного дна больной Д.: увеанейроретиноваскулит.  
Фото предоставлено И. Ю. Разумовой (ФГБНУ НИИ глазных болезней)

Представленные данные демонстрируют, что правильная оценка локализации и течения увеита может способствовать раннему выявлению АС и других СпА. Сочетание таких признаков, как дебют увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение передних отделов глаза, острое рецидивирующее течение увеита имеет положительную предсказательную ценность для диагностики СпА. Роль клинической оценки увеита в диагностике СпА представлена на рисунке 28 в виде диагностического алгоритма.

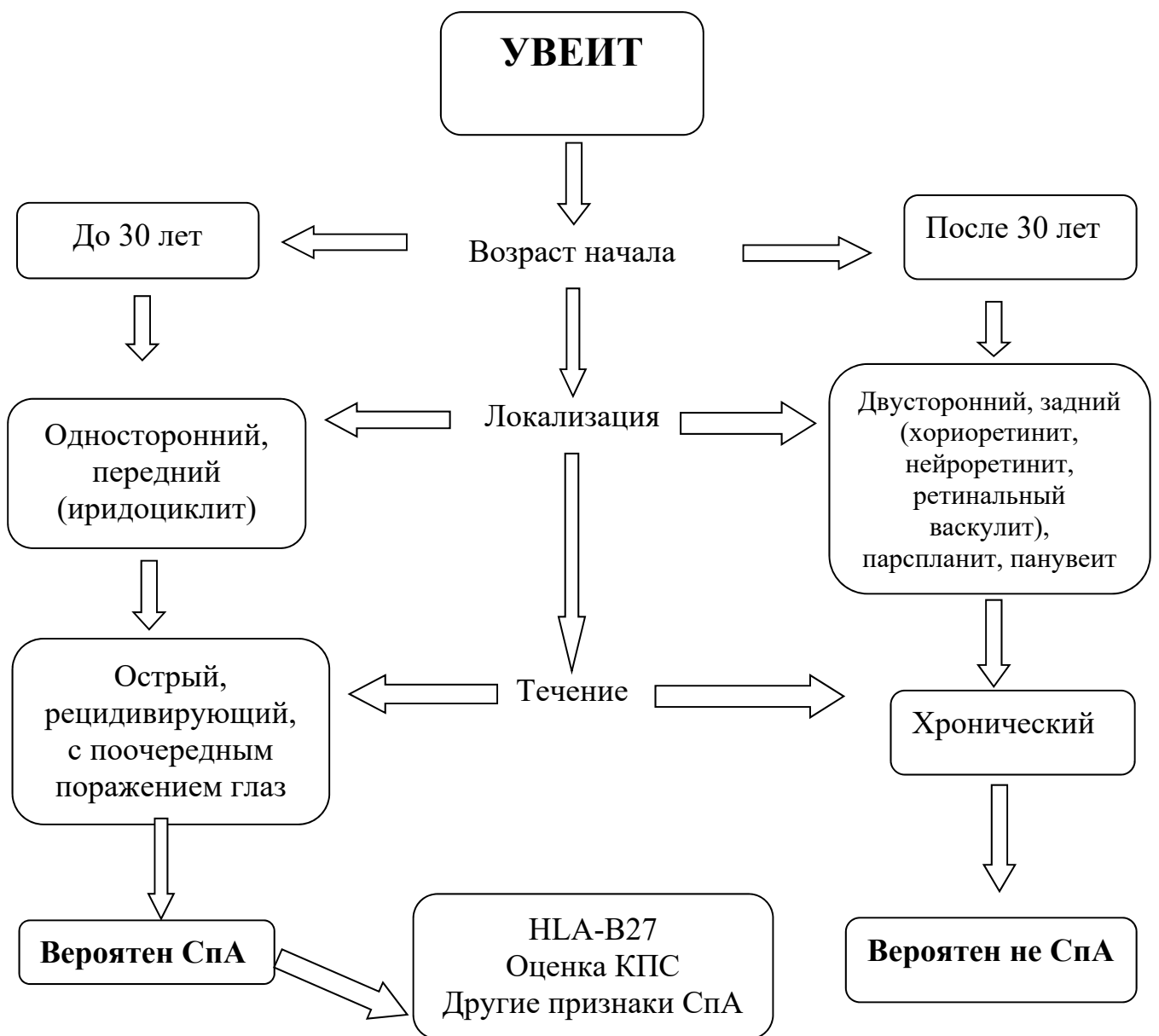


Рисунок 28. Значение оценки клинических проявлений и течения увеита в диагностике СпА

## 3.2. Поражение сердца у больных анкилозирующим спондилитом

### 3.2.1. Общая характеристика изменений сердца

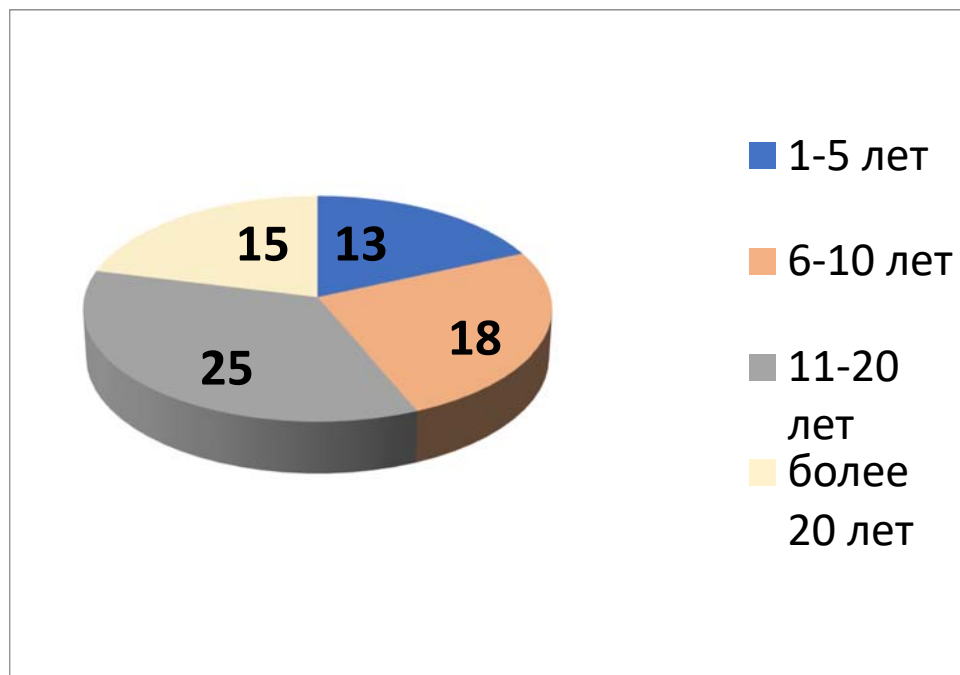
Изменения со стороны сердца анализировались у больных АС по данным ЭКГ и ЭхоКГ. Общая характеристика больных, критерии включения и исключения в эту часть исследования представлены в главе «Материал и методы исследования». Исключены из исследования 19 пациентов: 11 человек, у которых изменения впервые выявлены в возрасте старше 50 лет, и 8 человек, у которых патологические изменения могли быть следствием сопутствующих состояний, не связанных с АС (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, тиреотоксикоз). Таким образом, дальнейшему анализу подверглись 433 пациента с АС.

Нарушение проводимости выявлено у 61 (14,1%) из 433 больного, из них НЛA-B27 был у 60 (98,4%) человек. АВ-блокада определялась у 27 (6,2%) больных. У большинства из них — 22 (5,1%) — выявлена блокада I степени, не требовавшая специальной коррекции; 5 (1,2%) был имплантирован ЭКС в связи с АВ-блокадой II и III степени и приступами Морганьи — Адамса — Стокса. Внутрижелудочковые блокады выявлены у 36 (8,3%) больных, в том числе у 6 диагностирована полная блокада левой ножки пучка Гиса. У 3 больных было сочетание АВ-блокады с блокадой левой ножки пучка Гиса. У 28 (6,5%) пациентов наблюдалась синусовая брадикардия. У 10 из них ЧСС составляла менее 50 ударов в 1 мин, у 18 — от 50 до 60 в 1 мин. Данные о нарушениях проводимости у больных АС представлены в таблице 20.

**Таблица 20.** Нарушение проводимости у больных АС ( $n=433$ )

Нарушение проводимости, $n$ (%)	61 (14,1)
НЛA-B27, $n$ (%)	60 (98,4)
Атриовентрикулярная блокада, $n$ (%):	27 (6,2)
- I степени	22 (5,1)
- II и III степени (имплантация ЭКС)	5 (1,2)
Внутрижелудочковая блокада, $n$ (%)	36 (8,3)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, $n$ (%)	6 (1,4)
Синусовая брадикардия, $n$ (%)	28 (6,5)

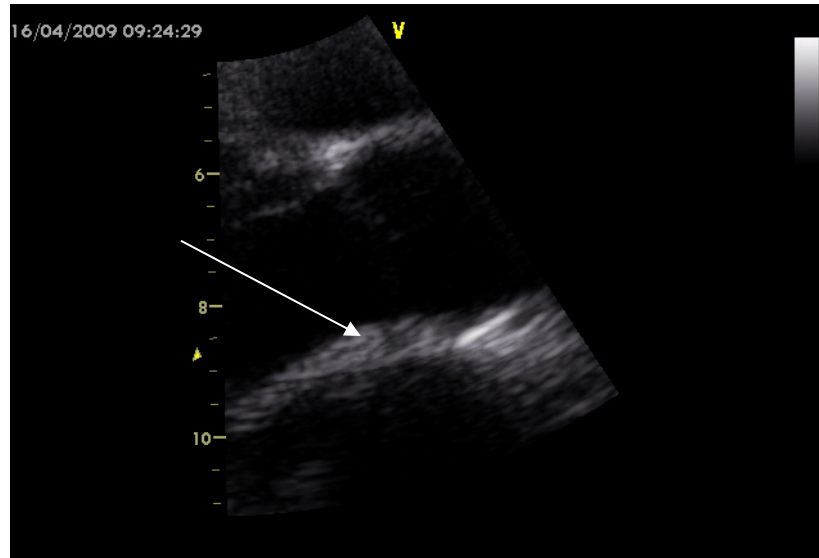
Результаты ЭхоКГ анализировались у 172 пациентов. Среди них отмечена высокая частота различных изменений со стороны аорты и клапанов сердца — у 71 (41,2%) из 172 больных, из них 69 (97,2%) были В27-позитивны. Средний возраст пациентов на момент выявления изменений аорты или клапанов сердца составил 38,1 лет, средняя длительность болезни — 15,1 лет. У большинства пациентов повреждение аорты и/или клапанов выявлялось в поздние сроки болезни — после 10 лет, однако у 13 человек изменения отмечены в первые 5 лет после начала АС (рисунок 29).



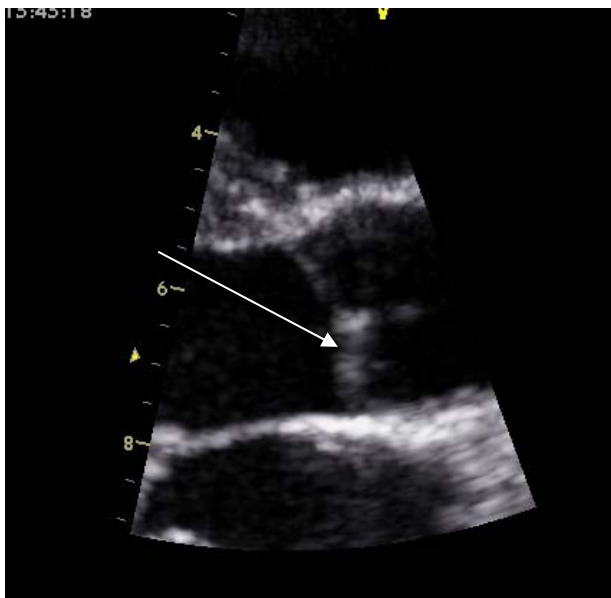
*Рисунок 29.* Распределение больных АС с изменениями аорты и клапанов сердца в зависимости от продолжительности болезни

Наиболее часто изменения на ЭхоКГ выявлялись в области корня аорты и в створках аортального клапана. Патология корня и восходящего отдела аорты в виде утолщения и/или дилатации обнаружена у 60 (34,8%) больных (рисунок 30, в). У большинства пациентов диаметр аорты в области корня не превышал 4,3 см, у 4 больных ширина корня аорты составляла 4,9 см. У 19 (11,0%) пациентов визуализировалось локальное гребневидное утолщение в области задней стенки основания аорты, ниже аортального клапана в месте соединения стенки аорты с основанием передней митральной створки — subaortic bump (рисунок 30, а).

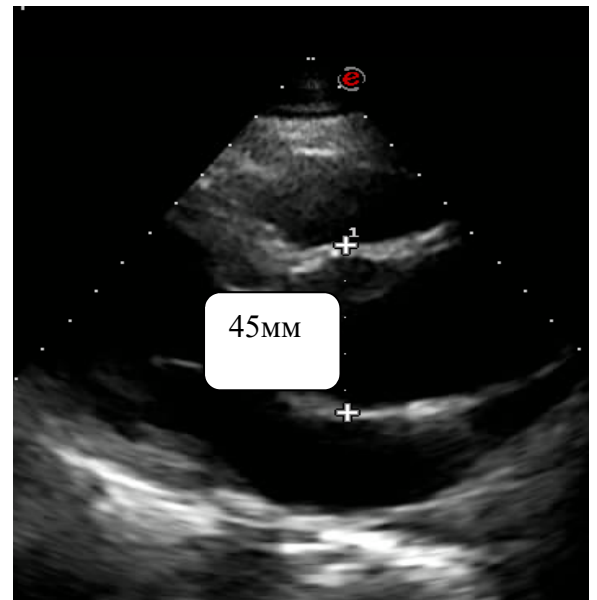
Утолщение створок клапанов выявлено у 63 (36,6%) человек, из них утолщение створок аортального клапана отмечено у 55 (31,9%) пациентов, митрального — у 25 (14,5%) пациентов, у 17 (9,9%) — утолщение створок аортального и митрального клапанов (рисунок 30, б).



*a*



*б*



*в*

*Рисунок 30.* Эхо КГ больного АС: *a* — субаортальное утолщение; *б* — утолщение створки аортального клапана; *в* — дилатация аорты.

Фото предоставлено Ю. О. Корсаковой (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой)

Патологические изменения аорты и клапанов сердца у большинства больных оказались взаимосвязаны. При этом у 12 (6,9%) пациентов утолщение створок аортального клапана сочеталось с утолщением в области аорто-митрального соединения (subaortic bump), у 35 (20,3%) человек утолщение створок аортального клапана сопровождалось утолщением или дилатацией аорты, у 8 (4,7%) — субаортальное утолщение наблюдалось вместе с утолщением створок митрального клапана. Всего ЭхоКГ-изменения нескольких локализаций выявлялись у 55 (31,9%) пациентов.

У 42 (24,4%) человек наблюдалась клапанная регургитация 1–2-й степени, в том числе у 32 (18,6%) — аортальная, у 17 (9,9%) — митральная, у 7 (4,1%) — аортальная и митральная. У 19 больных не было клапанной регургитации. У 10 (5,8%) пациентов отмечалась регургитация 3–4-й степени; у 9 (5,2%) — аортальная, у 4 (2,3%) — митральная, у 3 — на обоих клапанах. Признаки адгезивного перикардита в виде утолщения или сепарации листков перикарда выявлялись у 9 (5,2%) пациентов. Данные о выявленных на ЭхоКГ изменениях аорты и клапанов сердца у больных АС представлены в таблице 21.

**Таблица 21.** Структурные изменения аорты и клапанов сердца у больных АС по данным ЭхоКГ ( $n=172$ )

Общее число больных со структурными изменениями сердца, $n$ (%)	71 (41,2)
HLA-B27-положительные, $n$ (%)	69 (97,2)
Возраст на момент выявления изменений, годы	$38,1 \pm 11,0$
Длительность болезни к моменту выявления изменений	$15,1 \pm 8,6$
Дилатация/утолщение корня аорты, $n$ (%)	60 (34,8)
Субаортальное гребневидное утолщение, $n$ (%)	19 (11,0)
Утолщение створок аортального клапана, $n$ (%)	55 (31,9)
Утолщение створок митрального клапана, $n$ (%)	25 (14,5)
Изменения нескольких локализаций, $n$ (%)	55 (31,9)
Аортальная регургитация, $n$ (%):	
- 1–2-й степени	32 (18,6)
- 3–4-й степени	9 (5,2)
Митральная регургитация, $n$ (%)	
- 1–2-й степени	17 (9,9)
- 3–4-й степени	4 (2,3)
Протезирование аортального/митрального клапанов, $n$ (%)	9 (5,2)

Протезирование клапанов выполнено 9 (5,2%) больным: 8 — аортального, 3 — митрального, 2 — аортального и митрального. Характеристика этих пациентов представлена в таблице 22.

**Таблица 22.** Клиническая характеристика больных АС с протезами аортального/митрального клапанов

Клинические параметры	Инициалы пациента								
	ААВ	ААЭ	ГВВ	ЗНН	ЛЯВ	ПСП	РВП	СКА	ФЮА
Возраст на момент протезирования, годы	28	32	44	56	26	22	45	46	52
Длительность болезни на момент протезирования, годы	5	7	15	30	14	7	20	13	18
HLA-B27	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Протезированный клапан	АК	АК	АК и МК	АК	МК	АК и МК	АК	АК	АК
Нарушение проводимости	АВБ I степ.	АВБ I степ.	полная АВБ, ЭКС	полная АВБ, ЭКС	–	АВБ I степ.	полная АВБ, ЭКС	–	АВБ I степ.
Другие ВП	–	увеит	увеит	–	увеит	–	увеит	–	увеит ВЗК
Периферический артрит	+	+	+	–	+	+	+	–	+
Коксит	–	–	+	–	+	+	+	+	–
BASDAI	4,3	4,9	3,4	4,2	6,4	5,2	5,8	6,1	4,6
СОЭ	24	35	7	18	25	30	43	24	22
Лечение до операции	НПВП	НПВП	НПВП ГК	НПВП	НПВП Сульф МТ АМ	НПВП ГК	НПВП	НПВП	НПВП ГК

*Примечание:* АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан; АВБ — АВ-блокада; Сульф — сульфасалазин; МТ — метотрексат; АМ — адалимумаб.

Как видно из таблицы, у большинства пациентов протезирование клапанов выполнено в поздние сроки болезни — более 10 лет, однако 3 из 9 пациентов были молодого возраста — менее 30 лет, с длительностью АС до операции 5–7 лет. Все были В27-позитивными. У 7 из 9 больных порок сердца сопровождался

АВ-блокадой, в том числе у 3 — полной блокадой с имплантацией ЭКС; у 5 были также другие ВП, преимущественно увеит. У 7 пациентов наблюдался периферический артрит, у 5 — коксит. У всех пациентов заболевание протекало с высокой клинико-лабораторной активностью, определяемой по величине индекса BASDAI и СОЭ.

У 20 из 172 пациентов (11,6%) имелось сочетание патологии корня аорты и клапанов сердца с АВ-блокадой (рисунок 31). При этом АВ-блокада у пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца выявлялась достоверно чаще — в 20 случаях из 71 (28,2%) по сравнению с больными без этих изменений — 7 из 101 (6,9%),  $p=0,0027$ . Полученные данные демонстрируют взаимосвязь между АВ-блокадой и поражением аорты и клапанов сердца у больных АС.

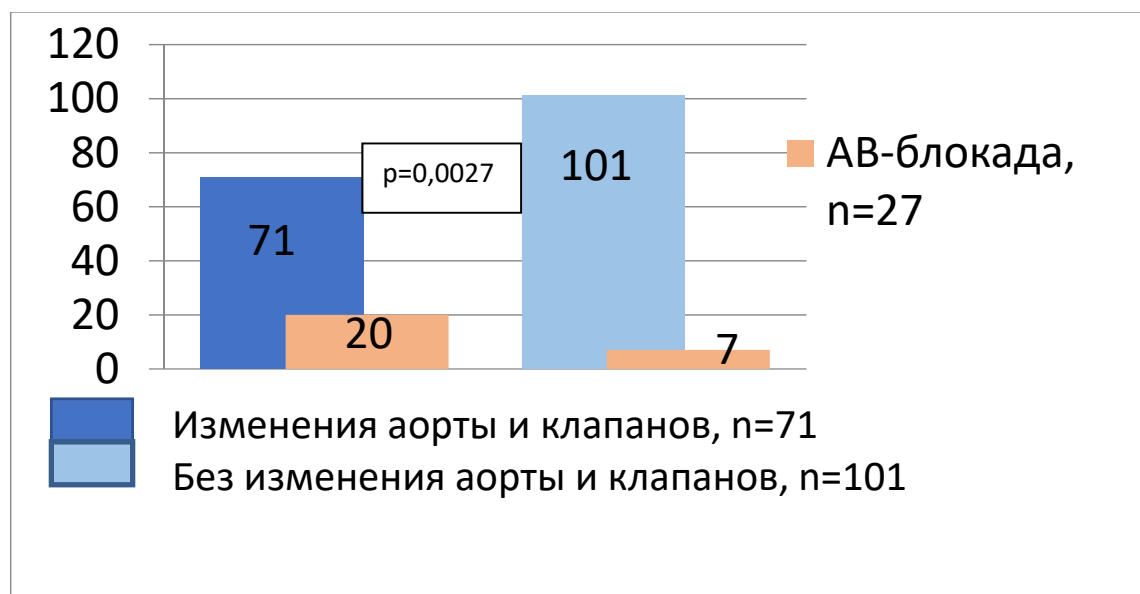


Рисунок 31. Сочетание изменений аорты и клапанов сердца с АВ-блокадой у больных АС

Следующие клинические примеры иллюстрируют поражение сердца при АС.

**Клинический пример 7.** Больной А. обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в возрасте 30 лет. Из анамнеза известно, что заболевание началось в 23 года с артрита голеностопного сустава. Одновременно отмечались энтезиты пяточных костей, увеличение СОЭ. Суставной синдром персистировал около 6–7 мес., после чего полностью регрессировал. Через 3 года появилась боль



воспалительного ритма в поясничном, а затем в шейном отделе позвоночника, в дальнейшем — рецидив артрита и энтезита. При обследовании выявлен HLA-B27, на рентгенограмме таза визуализировался двусторонний сакроилиит 3-й стадии, в анализе крови ускорение СОЭ — 26 мм/ч. Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, B27-ассоциированный, периферический артрит, энтезит, высокая активность».

В возрасте 27 лет появилась утомляемость, одышка при физической нагрузке, зарегистрировано снижение диастолического артериального давления до 40 мм рт. ст. При ЭхоКГ визуализировалась дилатация корня аорты до 43 мм, утолщение створок аортального клапана, аортальная регургитация 3-й степени, на ЭКГ определялась АВ-блокада I степени. Выполнено протезирование аортального клапана. После операции состояние пациента улучшилось, одышка не беспокоила, но вновь появилась боль в поясничном и шейном отделах позвоночника, припухание голеностопных суставов, боль в пяточных костях, субфебрильная температура, увеличение СОЭ.

На ЭхоКГ в области протеза аортального клапана со стороны некоронарной створки определялась парапротезная фистула диаметром 3 мм, что было предположительно обусловлено активным воспалительным процессом в аорте. Пациенту было назначено лечение преднизолоном в дозе 20 мг в сут., что привело к улучшению состояния в виде нормализации температуры тела, уменьшения признаков спондилита, регрессии артрита и энтезита. Через год лечения доза преднизолона была снижена до 5 мг в сут.

При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой через год клинических признаков сердечной недостаточности не выявлялось. Определялась болезненность и ограничение подвижности во всех отделах позвоночника. Признаков периферического артрита и энтезита не было. ЧСС — 56 в мин., ритм правильный, артериальное давление 120/60 мм рт. ст. На ЭКГ сохранялись признаки АВ-блокады I степени (PQ — 0,30 с), по сравнению с предыдущей ЭКГ появилась неполная блокада задней левой ножки пучка Гиса. На ЭхоКГ определялась дилатация аорты на уровне синуса Вальсальвы — 4,3 см, протез

аортального клапана, утолщение створок митрального клапана, пролапс передней митральной створки. Выявлена регургитация: митральная — 1-й степени, аортальная — 1,5–2-й степени при наличии 3 областей регургитации, трикуспидальная — 1-й степени, легочного клапана — 1-й степени. Визуализировалась парапротезная фистула со стороны некоронарной створки аортального клапана. На рентгенограмме органов грудной клетки определялось небольшое расширение сердца в поперечнике, плевродиафрагмальные спайки. СОЭ — 15 мм/ч, индекс BASDAI — 2,4, индекс BASFI — 3,0.

Продолжено лечение преднизолоном 5 мг в сут., нимесулидом 100 мг в сут., варфарином.

Таким образом, у пациента с B27-позитивным АС через 4 года после начала болезни развился активный аортит, который привел к повреждению аортального клапана и развитию аортальной недостаточности. Отмечались также изменения со стороны митрального клапана, нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Несмотря на высокую воспалительную активность спондилита, вовлечение периферических суставов и энтезисов, ведущим клиническим синдромом у данного пациента было поражение структур сердца, что определило объем лечебных мероприятий и дальнейший прогноз.

**Клинический пример 8.** Пациент С. с 32 лет отмечает боль в области поясницы и таза, по поводу которых принимал НПВП. Через 5 лет развились артриты суставов стоп, голеностопных, коленных. В анализе крови отмечалось ускорение СОЭ — 55 мм/ч, выявлен HLA-B27, двусторонний сакроилиит. Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит», назначено лечение сульфасалазином 2 г и НПВП. В дальнейшем периодически рецидивировали артриты коленных и голеностопных суставов, в связи с чем вводились внутрисуставно ГК. Перенес 3 атаки увеита левого глаза. Через 10 лет болезни впервые были выявлены изменения со стороны сердца: АВ-блокада, аортальная и митральная недостаточность. Постепенно нарастала одышка, появились перебои в работе сердца, кашель, кровохарканье, дважды госпитализировался в

кардиологическое отделение в связи с пароксизмами фибрилляции предсердий. При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой выявлялось нарушение осанки за счет сглаженности шейного и поясничного лордоза, ограничение ротации шеи до 60°, ограничение экскурсии грудной клетки — 0,5 см; тест Шобера — 4 см, боковое сгибание поясницы — 12 см. Артриты голеностопных, 2–3-го плюснефаланговых суставов. Определялась пульсация головы, сосудов шеи, расширение перкуторных границ сердца влево на 3 см от левой среднеключичной линии. При аускультации определялся синусовый ритм, глухость тонов сердца, систолический шум, занимающий большую часть систолы, а также протодиастолический шум вдоль левого края грудины, ЧСС — 67 ударов в мин., артериальное давление — 148/63 мм рт. ст. Индекс BASDAI — 5,8, индекс BASFI — 4,7. В анализе крови: ускорение СОЭ — 40 мм/ч, повышение СРБ — 38 мг/л, на ЭКГ — АВ-блокада I степени. На ЭхоКГ: уплотнение и дилатация корня аорты до 4,1 см, аортальная недостаточность 3-й степени, митральная недостаточность 3-й степени, трикуспидальная — 1–2-й степени, легочная — 1-й степени. Дилатация всех камер сердца, снижение сократительной функции левого желудочка, фракция выброса — 46%. Нарушение диастолической функции миокарда, гипертрофия миокарда левого желудочка, легочная гипертензия 2-й степени. На рентгенограмме грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка по сосудистому типу, увеличение сердца, расширение аорты. На рентгенограмме таза — двусторонний сакроилиит 3-й стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника — синдесмофиты Th12—L1—L2.

Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, с поражением периферических суставов, тазобедренных суставов, с внескелетными проявлениями — рецидивирующий увеит, поражение сердца (дилатация аорты с аортальной недостаточностью 3-й степени, митральная недостаточность 3-й степени, АВ-блокада I степени, пароксизмальная фибрилляция предсердий, недостаточность кровообращения 2Б), активность высокая, функциональный класс II».

Проводилось лечение сульфасалазином, НПВП, ГК внутрисуставно, эналаприлом, фуросемидом. После выписки направлен на консультацию кардиохирурга.

У данного пациента с активным АС поздно диагностированная дилатация аорты привела к прогрессированию аортальной и митральной регургитации, развитию нарушения ритма и выраженной застойной сердечной недостаточности.

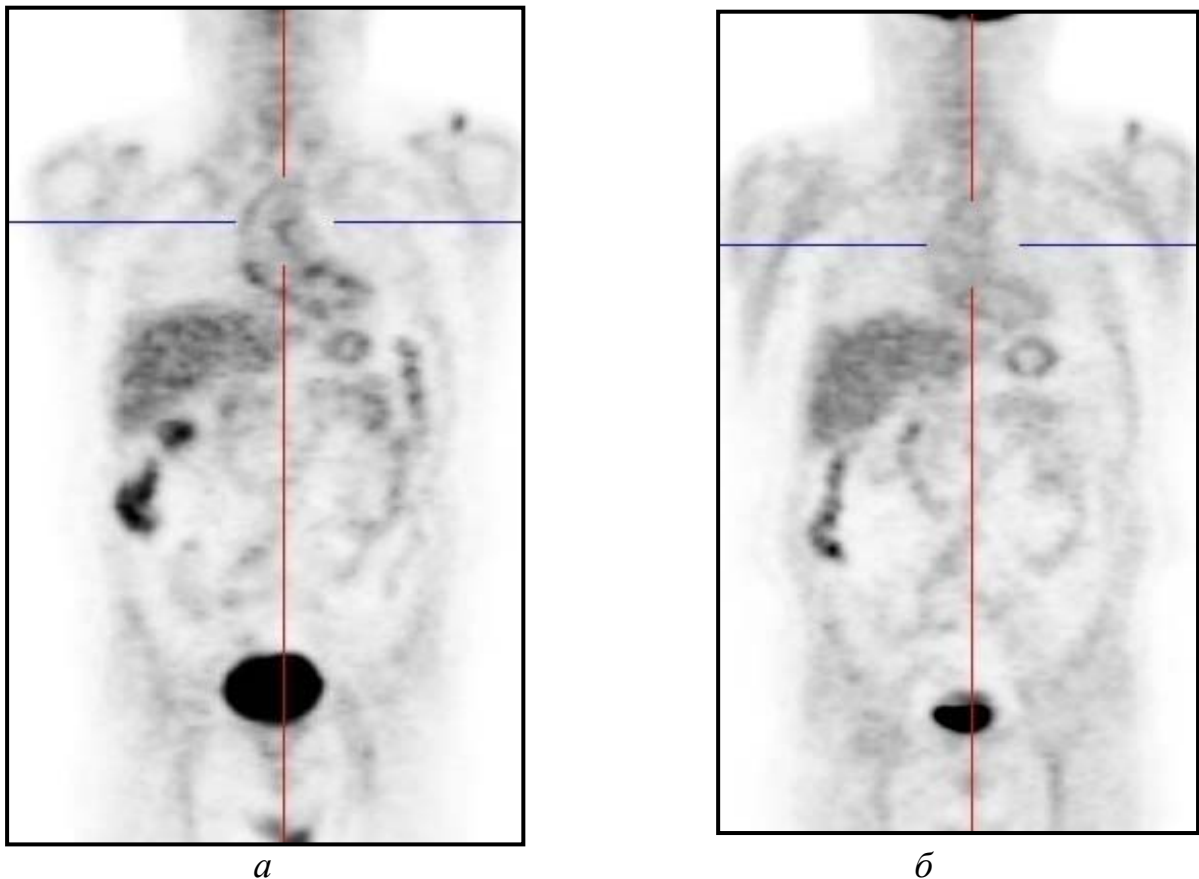
ПЭТ выполнена 5 пациентам. У всех был достоверный АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям [340]. У 4 были впервые выявлены ЭхоКГ-изменения в виде субаортального утолщения и/или дилатации корня аорты, у 3 из них определялись признаки лабораторной активности, повышение температуры тела, что позволяло заподозрить активный аортит. Следующая история болезни демонстрирует аортит у больного АС, верифицированный с использованием ПЭТ.

**Клинический пример 9.** Больной В. 1959 года рождения обратился впервые в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в октябре 2008 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в шейном и поясничном отделах позвоночника, утреннюю скованность в течение 2 часов, боль в плечевых, коленных, тазобедренных суставах, повышение температуры тела до 38°. Боль в позвоночнике беспокоила в течение 15 лет, однако пациент не обследовался, эпизодически принимал НПВП.

При осмотре определялось ограничение подвижности поясничного и шейного отделов позвоночника, припухание голеностопных суставов. В анализе крови отмечено повышение СОЭ — 66 мм/ч, СРБ — 46 мг/л, выявлен HLA-B27. На рентгенограмме таза выявлен двусторонний сакроилиит 4-й стадии, на рентгенограмме позвоночника визуализировались синдесмофиты в поясничном и шейном отделах, что позволило поставить диагноз «Анкилозирующий спондилит». По данным ЭхоКГ: расширение корня аорты до 40 мм, восходящего отдела аорты до 43 мм, дуги аорты до 34 мм, уплотнение аорто-митрального соединения, уплотнение створок аортального клапана и кальциноз аортального кольца, аортальная регургитация 1–2-й степени. С учетом впервые выявленных

ЭхоКГ-изменений, а также данных клинико-лабораторного исследования (лихорадка, повышение острофазовых показателей, не коррелирующих с выраженностью артрита), был заподозрен активный аортит.

30 апреля 2009 г. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России пациенту была выполнена ПЭТ на аппарате ECATEXACT-47, Siemens. Исследование произведено с использованием  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, через 90 мин. после внутривенного введения препарата, в режиме обследования всего тела. На серии томограмм выявлены патологические области повышенного накопления радиофармпрепарата в области восходящего отдела аорты, в тазобедренных суставах, а также в периартикулярных тканях левого плечевого сустава и мягких тканях, прилегающих к правому локтевому суставу, что было проявлением воспалительного процесса в указанных областях (рисунок 32, а).



*Рисунок 32. ПЭТ всего тела пациента В:  
а — 30.04.2009: повышенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в стенке аорты;  
б — 01.10.2010: нормализация накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ*

Таким образом, по результатам ПЭТ у пациента был подтвержден активный аортит. В результате лечения метилпреднизолоном в дозе 20 мг в сут. наступило быстрое клиническое улучшение состояния: нормализовалась температура тела и лабораторные параметры, уменьшилась боль в позвоночнике и выраженность артрита. Доза метилпреднизолона постепенно снижалась, и к сентябрю 2009 г. она составила 8 мг в сут. Однако повторная ПЭТ, выполненная 14 октября 2009 г., по-прежнему выявляла патологические зоны повышенного накопления препарата в области восходящего отдела аорты и зоны более низкой интенсивности в проекции тазобедренных суставов и мягких тканей в области левого плечевого сустава, что свидетельствовало о сохранении воспалительных изменений. В связи с сохраняющимися признаками активного аортита по данным ПЭТ, недостаточной эффективностью ГК, в феврале 2010 г. инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг по стандартной схеме. Через полгода лечения инфликсимабом (после 5 инфузий) состояние было стабильным, артрита не было, боль в позвоночнике значительно уменьшилась, нормализовались лабораторные показатели и температура тела. К августу 2010 г. доза метилпреднизолона была снижена до 4 мг в сут. В октябре 2010 г. вновь выполнена ПЭТ. При сравнении с данными исследования от 14 октября 2009 г. отмечена явная положительная динамика: нормализация накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в стенках восходящей аорты, что свидетельствовало об уменьшении воспалительных изменений (рисунок 32, б).

ЭхоКГ, выполненная 31 августа 2010 г., 9 июня 2012 г. не выявила отрицательной динамики в виде нарастания дилатации/утолщения аорты и аортальной регургитации. Прием метилпреднизолона прекращен в октябре 2011 г., лечение инфликсимабом продолжалось до июня 2014 г., после чего препарат был заменен на этанерцепт 50 мг в нед. подкожно в связи с развитием инфузионной реакции на инфликсимаб.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес с нескольких позиций. Во-первых, продемонстрирована возможность ПЭТ как информативного метода выявления, оценки локализации и распространенности воспалительного

процесса, а также эффективности лечения аортита при АС. В представленном случае вовремя поставленный диагноз аортита позволил своевременно начать адекватное противовоспалительное лечение и затормозить прогрессирование структурных изменений аорты. Во-вторых, получен опыт эффективного воздействия ингибитора ФНО $\alpha$  на аортит при АС: у данного пациента лечение инфликсимабом способствовало полному купированию воспалительного процесса в аорте и позволило вначале снизить дозу, а в дальнейшем прекратить прием ГК.

Таким образом, патологические изменения со стороны сердца являются частыми ВП у больных АС: нарушения ритма и проводимости выявлены у 61 из 452 (13,4%) больных; изменения аорты и клапанов сердца — у 71 из 172 (41,2%). Преобладающей патологией были утолщение и/или дилатация корня аорты — у 60 из 172 (34,8%) пациентов и утолщение створок аортального клапана — у 55 из 172 (31,9%). При этом у пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца достоверно чаще наблюдалась АВ-блокада — 20 из 71 (28,2%) в сравнении с больными без структурных изменений — 7 из 101 (6,9%),  $p=0,0027$ .

К особенностям поражения сердца при АС по данным ЭхоКГ можно отнести локализованное воспаление основания аорты и зоны аорто-митрального соединения в сочетании с утолщением аортального и митрального клапанов и нарушением проводимости. Полученные данные демонстрируют не только частое вовлечение структур сердца в патологический процесс при АС, но и возможность относительно раннего и тяжелого поражения клапанов и корня аорты, необходимости протезирования клапанов и имплантации ЭКС у части больных: в нашей группе 9 пациентам было выполнено протезирование клапанов и 5 — имплантация ЭКС в связи с полной поперечной блокадой.

### **3.2.2. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца**

45 из 71 пациентов, у которых были выявлены ЭхоКГ-изменения аорты и клапанов сердца, наблюдались проспективно с повторным выполнением ЭхоКГ через 1–5 лет, в период с 2008 по 2015 г., что позволило оценить динамику этих изменений.

В данной группе было 35 мужчин и 10 женщин. В начале наблюдения у 27 пациентов отмечался высокий индекс BASDAI ( $>4,0$  см), у 28 — ускорение СОЭ ( $>20$  мм/ч). У 44 (97,7%) был HLA-B27. Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ исходно и спустя 1–5 лет на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid7 (США), ESAOTE TWICE (Италия). В начале наблюдения у всех больных были выявлены изменения со стороны аорты и клапанов сердца: у 15 пациентов имелась дилатация корня аорты более 37 мм, у 21 — утолщение стенок аорты, у 32 — утолщение створок аортального клапана, у 15 — утолщение створок митрального клапана. У 5 пациентов были протезы клапанов, в том числе у 2 — аортального и митрального. У 19 пациентов выявлялась аортальная регургитация: у 15 — 1–2-й степени, у 4 — 3–4-й степени, у 20 — митральная регургитация 1–2-й степени. У 10 человек было выявлено субаортальное гребневидное утолщение в зоне аорто-митрального соединения (subaortic bump). 16 из 45 пациентов получали ГИБП, 29 — традиционную терапию: 14 — монотерпию НПВП, 11 — комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, 4 — НПВП и метотрексатом. Исходная характеристика группы представлена в таблице 23.

**Таблица 23.** Общая характеристика группы и исходные изменения аорты и клапанов сердца у больных АС ( $n=45$ )

Пол:	
- мужчины	35
- женщины	10
Возраст в начале наблюдения (лет, $m \pm \delta$ )	39,3 $\pm$ 12,8
HLA-B27, $n$ (%)	44 (97,7%)
BASDAI $>4,0$ см, $n$ (%)	27 (60,0%)
СОЭ $>20$ мм/ч, $n$ (%)	28 (62,2%)
Дилатация корня аорты, $n$ (%)	15 (33,3)
Утолщение стенок аорты, $n$ (%)	21 (46,6)
Утолщение створок аортального клапана, $n$ (%)	32 (71,1)
Утолщение створок митрального клапана, $n$ (%)	15 (33,3)
Протезы клапанов, $n$ (%)	5 (11,1)
Аортальная регургитация, $n$ (%):	19 (42,2)
- 1–2-й степени	15 (33,3)
- 3–4-й степени	4 (8,9)
Митральная регургитация, $n$ (%)	20 (44,4)
Субаортальное гребневидное утолщение, $n$ (%)	10 (22,2)
Терапия, $n$ (%):	
- ГИБП	16 (35,5%)
- традиционная терапия	29 (64,5%)



Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ через 1–5 лет. При оценке динамики учитывались как вновь появившиеся изменения — дилатация аорты, утолщение створок клапанов, протезы клапанов, субаортальный «гребень», так и прогрессирование имеющихся нарушений: нарастание дилатации аорты, клапанной регургитации. При повторном ЭхоКГ-исследовании отрицательная динамика отмечена у 27 из 45 человек (60,0%). Нарастание дилатации аорты от 1 до 6мм выявлено у 12 из 15 (80,0%) пациентов, у 2 из 45 (4,4%) дилатация аорты была зарегистрирована впервые. У 14 человек отмечена отрицательная динамика со стороны клапанов сердца в виде впервые выявленного утолщения створок клапанов: аортального — у 9 из 45 (20,0%) человек, митрального — у 4 из 45 (8,9%), у 1 (2,2%) — аортального и митрального. 4 из 45 (8,9%) пациентам выполнено протезирование клапанов: 3 — аортального, 1 — митрального. Прогрессирование аортальной регургитации отмечено у 10 из 19 (52,6%) пациентов, из них у 2 — на 2 степени, у 8 — на 1 степень. Прогрессирование митральной регургитации выявлено у 6 из 20 (30,0%) человек на 1 степень. Прогрессирование структурных изменений аорты и клапанов сердца представлено в таблицах 24, 25.

**Таблица 24.** Число больных с изменениями аорты и клапанов сердца исходно и через 1–5 лет

Изменения аорты и клапанов сердца	Исходное число больных, <i>n</i>	Число больных через 1–5 лет, <i>n</i>
Дилатация аорты	15	18
Утолщение створок аортального клапана	32	41
Утолщение створок митрального клапана	15	19
Протезы клапанов	5	9

**Таблица 25.** Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных АС (*n*=45)

Прогрессирование изменений	Число больных
Дилатация корня аорты на 1–6 мм	12 из 15 (80,0)
Аортальная регургитация:	10 из 19 (52,6)
- на 1 степень	8 (42,1%)
- на 2 степени	2 (10,5%)
Митральная регургитация на 1 степень	6 из 20 (30,0%)

У 3 пациентов за период наблюдения отмечено появление субаортального гребневидного утолщения в зоне аорто-митрального соединения — subaortic bump. В то же время из 10 пациентов, имевших исходно субаортальный «гребень», у 1 пациента отмечено его уменьшение с 8 до 3,5 мм, у 2 — полное регрессирование. Пациенты, у которых гребневидное утолщение регрессировало, получали ГИБП.

Для оценки зависимости прогрессирования повреждения аорты и клапанов сердца от параметров воспалительной активности был проведен факторный анализ с включением следующих признаков в качестве факторов риска: исходный индекс BASDAI >40, мужской пол, возраст <30 лет, исходная величина СОЭ >30 мм/ч, лечение с применением ГИБП. При оценке взаимосвязи между динамикой изменений аорты и клапанов сердца и исходными параметрами АС выявлена отрицательная корреляция между прогрессированием изменений аорты и клапанов сердца, в том числе дилатации аорты и лечением ГИБП ( $r=-0,329$ ,  $p=0,03$ ), а также слабая положительная корреляция между прогрессированием этих изменений и исходным уровнем СОЭ и величиной индекса BASDAI (таблица 26).

**Таблица 26.** Корреляция между прогрессированием дилатации аорты, исходными параметрами воспалительной активности АС, лечением

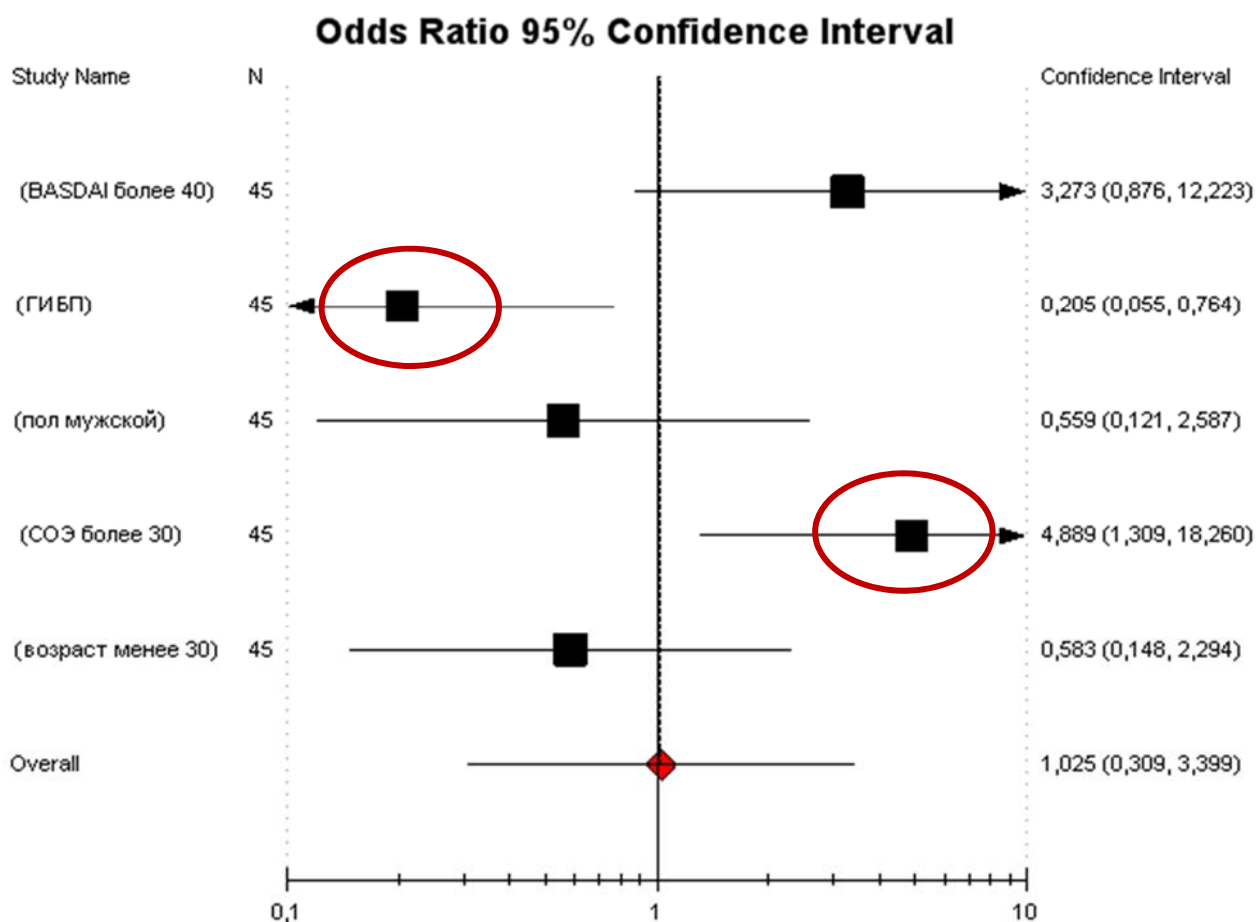
Параметры	СОЭ>30 мм/ч	BASDAI >4,0 см	Лечение ГИБП
Прогрессирование изменений аорты и клапанов	$r=0,363$ $p<0,05$	$r=0,268$ $p<0,05$	$r=-0,363$ $p<0,05$
Прогрессирование дилатации аорты	$r=0,280$ $p<0,05$	$r=0,241$ $p<0,05$	$r=-0,329$ , $p=0,03$

*Примечание:*  $r$ — коэффициент корреляции.

Одномерный логистический анализ с вычислением ОШ, 95% ДИ и построением графика forest plot позволил определить исходную величину СОЭ >30 мм/ч как наиболее значимый фактор прогрессирования повреждения аорты и клапанов сердца, в том числе дилатации аорты, лечение ГИБП — как значимый фактор, негативно влияющий на прогрессирование этих изменений (таблицы 27, 28, рисунки 33, 34).

**Таблица 27.** Значимость параметров воспалительной активности АС для прогрессирования повреждения аорты и клапанов сердца, представленная в виде ОШ и 95% ДИ ( $n=45$ )

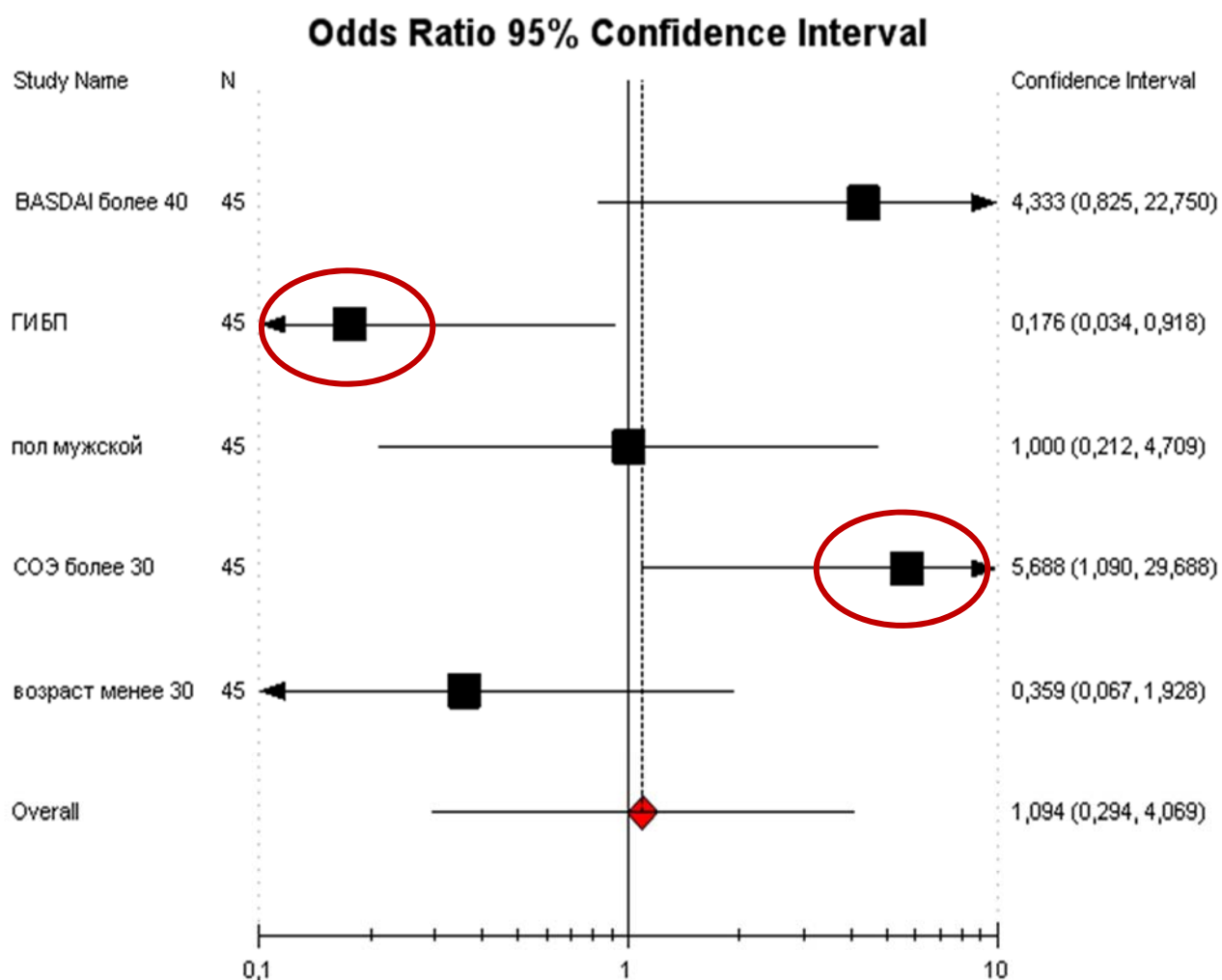
Факторы риска	Пациенты с прогрессированием изменений аорты и клапанов, $n=27$	Пациенты без прогрессирования изменений аорты и клапанов, $n=18$	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
BASDAI >40	20	11	3,273	0,876	12,223
ГИБП	5	11	0,205	0,055	0,764
Мужской пол	19	17	0,559	0,121	2,587
СОЭ >30 мм/ч	20	9	4,889	1,309	18,260
Возраст <30 лет	5	6	0,583	0,148	2,294



**Рисунок 33.** ОШ прогрессирования повреждения аорты и клапанов сердца и 95% ДИ в зависимости от параметров воспалительной активности АС (график forest plot)

**Таблица 28.** Значимость параметров воспалительной активности АС для прогрессирования дилатации аорты, представленная в виде ОШ и 95% ДИ ( $n=45$ )

Факторы риска	Пациенты с прогрессированием дилатации аорты, $n=15$	Пациенты без прогрессирования дилатации аорты, $n=30$	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
BASDAI >40	13	18	4,333	0,825	22,750
ГИБП	2	14	0,176	0,034	0,918
Мужской пол	12	24	1,000	0,212	4,709
СОЭ >30 мм/ч	13	16	5,688	1,090	29,688
Возраст <30 лет	2	9	0,359	0,067	1,928



**Рисунок 34.** ОШ прогрессирования дилатации аорты и 95% ДИ в зависимости от параметров воспалительной активности АС (график forest plot)

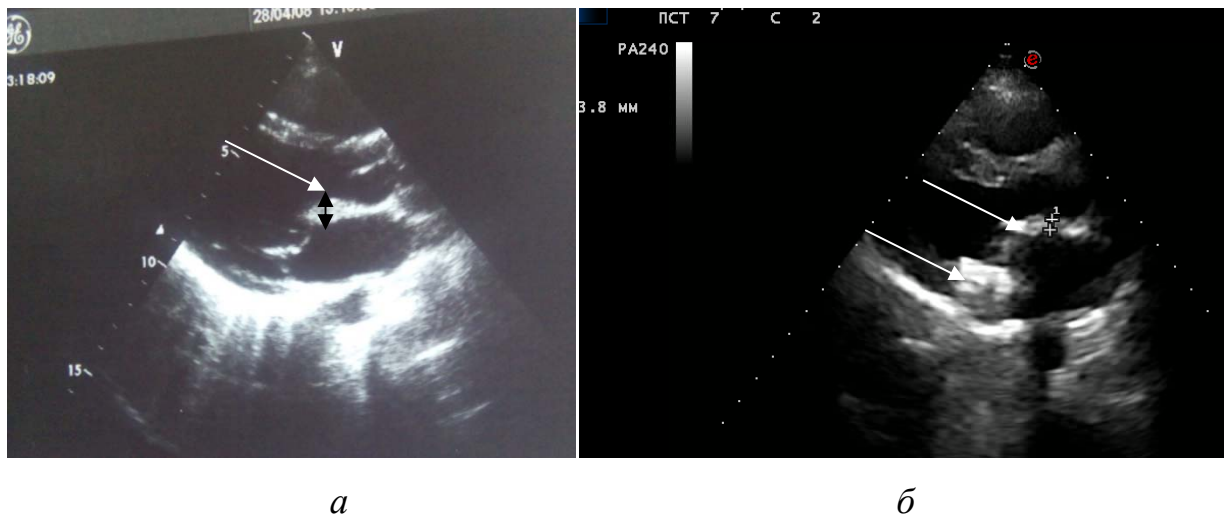
Следующий клинический пример демонстрирует течение воспалительного процесса в аорте и клапанах сердца при АС.

**Клинический пример 10.** Пациентка Л. 1987 года рождения, больна с 1999 г. (12 лет), когда впервые появились артриты мелких суставов стоп, голеностопных, коленных. Диагностирован ювенильный хронический артрит, назначен метотрексат 12,5 мг в нед., НПВП, внутрисуставные инъекции ГК, в результате чего наступила стабилизация суставного процесса. С 2004 по 2010 г. — 5 атак увеита левого глаза, что привело к стойкому снижению зрения. С 2008 г. — воспалительная боль в позвоночнике, рецидивирующий синовит правого коленного сустава с большим количеством жидкости, боль в тазобедренных суставах с нарастающим ограничением подвижности в них. При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2008 г. выявлен HLA-B27, двусторонний сакроилиит 2-й стадии, двусторонний коксит 3-й стадии, поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит». Определялась высокая клинико-лабораторная активность: индекс BASDAI — 5,4, СОЭ — 38 мм/ч. На ЭхоКГ определялось утолщение в зоне аорто-митрального продолжения до 8 мм, пролапс митрального клапана до 6,5 мм с регургитацией 2–3-й степени. Продолжено лечение метотрексатом 15 мг в нед. и НПВП, однако в связи с недостаточным эффектом терапии, прогрессированием коксита, высокой воспалительной активностью в 2012 г. начато лечение адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. На фоне терапии адалимумабом воспалительная активность снизилась, синовиты коленных суставов не рецидивировали, уменьшилась боль во всех отделах позвоночника. При обследовании в 2014 г. отмечено уменьшение утолщения в зоне аорто-митрального соединения до 3,5 мм, прогрессирование митральной регургитации до 3-й степени. В феврале 2014 г. выполнено протезирование митрального клапана, в 2015 г. — последовательно протезирование правого и левого тазобедренных суставов.

На рисунке 35 представлена рентгенограмма таза пациентки Л. в 2014 г. (до протезирования тазобедренных суставов), на рисунке 36 а, б — ЭхоКГ пациентки в 2009 и 2014 г. соответственно.



*Рисунок 35.* Рентгенография таза больной Л.:  
двусторонний сакроилиит 3-й стадии, двусторонний коксит



*Рисунок 36.* Субаортальное утолщение на ЭхоКГ пациентки Л.:  
*а* — 2009 г., 8 мм; *б* — 2014 г., 3,8 мм, митральный протез.  
Фото предоставлены Ю. О. Корсаковой (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой)

Данный пример демонстрирует тяжелое течение АС со стойкой высокой воспалительной активностью, прогрессирующим поражением тазобедренных суставов, рецидивирующим увеитом, вовлечением клапанов сердца и корня аорты. При этом утолщение стенки в области корня аорты уменьшилось, что подтверждает воспалительную природу указанных изменений.

Таким образом, проспективное исследование группы больных АС продемонстрировало прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60,0%). При этом субаортальное гребневидное утолщение может регрессировать, если оно обусловлено воспалительным отеком, а не фиброзом. Активное противовоспалительное лечение может играть протективную роль в прогрессировании дилатации аорты.

### **3.3. Другие внескелетные проявления**

#### **3.3.1. Воспалительное заболевание кишечника**

ВЗК — ЯК или БК — диагностировано у 16 (3,5%) из 452 пациентов. Среди них было 2 женщины и 14 мужчин. Средний возраст больных этой группы на момент наблюдения составил  $35,3 \pm 8,4$  лет, средняя продолжительность болезни —  $14,5 \pm 6,9$  лет, 15 (93,7%) были В27-позитивными. У 4 пациентов диагностирована БК, у 12 — ЯК. Высокая воспалительная активность по уровню индекса BASDAI ( $>4,0$ ) определялась у 13 пациентов, среднее значение индекса BASDAI составило  $4,7 \pm 1,6$ , средний уровень СОЭ —  $31,7 \pm 18,6$  мм/ч. Анемия ( $Hb < 120$  г/л) наблюдалась у 12 больных, в том числе у 6 со снижением  $Hb < 100$  г/л. Поражение периферических суставов наблюдалось у 8 (50%) пациентов, у 8 — изолированное поражение осевого скелета. У 7 (43,7%) человек выявлен коксит. Сакроилиит 3–4-й стадии отмечен у 12 пациентов (75,0%), 2-й стадии — у 4 (25,0%). Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника выявлялись у 11 (68,7%) пациентов, в шейном — у 8 (50%), у 7 (43,7%) — в поясничном и шейном отделах. Другие ВП наблюдались у 8 пациентов (50%): у 6 — увеит, у 4 — псориаз, у 3 — поражение сердца (дилатация аорты, утолщение клапанов). У 11 человек ВЗК манифестировало на фоне текущего АС, у 1 — до начала АС, у 4 было одновременное начало АС и ВЗК (в течение 1 года). Активное

противовоспалительное лечение с применением ГИБП и высоких доз ГК получали 13 (81,3%) из 16 пациентов, причем у 11 (68,7%) на протяжении заболевания последовательно применялась пульс-терапия ГК и ГИБП. Характеристика больных АС с ВЗК представлена в таблице 29.

**Таблица 29.** Характеристика больных АС с ВЗК ( $n=16$ )

ВЗК:	
- ЯК	12
- БК	4
Пол:	
- мужчины	14
- женщины	2
Возраст на момент наблюдения, лет ( $m\pm\delta$ )	35,3 $\pm$ 8,4
HLA-B27, $n$ (%)	15 (93,7)
BASDAI, $m\pm\delta$	4,7 $\pm$ 1,6
СОЭ (мм/ч), $m\pm\delta$	31,7 $\pm$ 18,6
Периферический артрит, $n$ (%)	8 (50)
Коксит, $n$ (%)	7 (43,7)
Увеит, $n$ (%)	6 (37,5)
Поражение сердца, $n$ (%)	3 (18,7)
Псориаз, $n$ (%)	4 (25,0)
Сакроилиит:	
- 3–4-й стадии, $n$ (%)	12 (75%)
- 2-й стадии, $n$ (%)	4 (25,0%)
Синдесмофиты:	
- в поясничном отделе, $n$ (%)	11 (68,7)
- в шейном отделе, $n$ (%)	8 (50,0)
- в шейном и поясничном отделах, $n$ (%)	7 (43,7)
Терапия:	
- ГИБП, $n$ (%)	10 (62,5)
- ГК, $n$ (%)	7 (43,7)
- ГК и ГИБП, $n$ (%)	11 (68,7)
АА-амилоидоз	2 (12,5)

У 4 пациентов наблюдалось тяжелое течение ВЗК, сопровождавшееся частотой стула более 4–5 раз в сут., болью в животе, лихорадкой, похуданием, анемией.

Следующий клинический пример демонстрирует развитие ЯК у больного АС.



**Клинический пример 11.** Больной М. 1971 года рождения впервые обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2005 г. с жалобами на боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, больше в грудном отделе, неустойчивый стул, язвочки на слизистой рта. Из анамнеза известно, что боль воспалительного ритма в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и правой паховой области впервые возникла в возрасте 21 года. Через 4 года присоединилась боль в грудном и шейном отделах позвоночника, иногда отмечалась боль в области пяток. Пациент к врачам не обращался, эпизодически принимал НПВП. Ухудшение состояния с 2005 г. (через 10 лет после начала боли в спине) — усиление боли во всех отделах позвоночника, выраженная скованность, эпизод артрита 3-го пястнофалангового сустава правой кисти, повышение СОЭ. При осмотре в НИИР им. В. А. Насоновой выявлен двусторонний сакроилиит, HLA-B27, поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит». Назначено лечение: НПВП в полной дозе, сульфасалазин 2 г в сут., что привело к уменьшению боли в позвоночнике. С 2006 г. появились язвочки во рту, начался понос с кровью и слизью до 5 раз в день, тенезмы. При обследовании в Институте колопроктологии с проведением колоноскопии диагностирован ЯК. Лечение салофальком привело к уменьшению кишечной симптоматики, сокращению количества дефекаций до 2 раз в сут. и уменьшению боли в животе. Однако ограничение приема НПВП вызвало усиление боли во всех отделах позвоночника, нарастание изменения осанки, боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, в связи с чем был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2007 г.

При осмотре выявлялся шейно-грудной кифоз, ограничение подвижности всех отделов позвоночника: тест Шобера — 1 см; экскурсия грудной клетки — 2 см; расстояние «козелок — стена» — 16 см, «затылок — стена» — 4 см, боковое сгибание — 10 см, ротация шеи — 60°. Определялось ограничение движения в тазобедренных суставах: расстояние между лодыжками — 78 см. Со стороны легких и сердца патологии не выявлялось. Живот не напряжен, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Индекс BASDAI — 6,2. В анализе крови определялось ускорение СОЭ — 22 мм/ч по Панченкову,

диспротеинемия (снижение альбуминов до 36,15%, повышение  $\beta$ -глобулинов до 24,4% и  $\gamma$ -глобулинов до 24,7%). Рентгенография таза выявила двухсторонний сакроилиит 4-й стадии, сужение щелей тазобедренных суставов преимущественно справа, перестройку структуры крыши вертлужных впадин, выраженную деформацию головки правой бедренной кости, остеофиты (рисунок 37). Рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника выявила выпрямление поясничного лордоза, усиление грудного кифоза, остеофиты передних, боковых, задних углов тел позвонков Th5–Th12, L1,3, обызвествление передней продольной связки L4–S5.

Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с поражением всех отделов позвоночника (боль воспалительного ритма, ограничение движений, синдесмофиты в поясничном отделе); двусторонний коксит, язвенный колит, активность высокая, функциональная недостаточность II степени».



*Рисунок 37.* Рентгенограмма таза больного М.: двусторонний сакроилиит 4-й стадии, коксит справа

В связи с высокой активностью АС, поражением тазобедренных суставов, наличием ЯК и невозможностью приема больших доз НПВП пациенту инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг, что привело к уменьшению боли в позвоночнике и тазобедренных суставах и ремиссии ЯК.

Таким образом, у данного пациента имелась типичная клинко-рентгенологическая картина АС в полном соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями: начало болезни с воспалительной боли в спине, HLA-B27, вовлечение всех отделов позвоночника с формированием типичных для АС структурных изменений и рентгенологической картины. Заболевание дебютировано с изолированного спондилита, и лишь через 10 лет появились признаки поражения кишечника, в то время как у большинства пациентов с ВЗК артрит и спондилит развиваются на фоне текущего воспаления кишечника [57, 352]. К характерным клиническим проявлениям АС у данного пациента можно также отнести коксит. Периферические суставы не вовлекались в воспалительный процесс, и болезнь на протяжении всего периода наблюдения протекала в виде типичного для АС варианта «спондилит — коксит». Все это позволяет поставить пациенту достоверный диагноз АС, а ЖК расценивать как ВП.

В целом группа АС с ВЗК отличалась высокой воспалительной активностью, определяемой по уровню индекса BASDAI и лабораторным параметрам, частой потребностью в назначении ГИБП и ГК, наличием других ВП. Клинко-рентгенологические характеристики этих пациентов соответствуют АС: преобладание мужчин, поздние изменения позвоночника и КПС — синдесмофиты, двусторонний сакроилиит 3–4-й стадии, частое развитие коксита. Все, кроме одного пациента этой группы, были В27-позитивны (93,7%), в то время как для ВЗК-ассоциированного спондилита частота выявления этого антигена составляет 40–60%, для ВЗК-ассоциированного периферического артрита близка к популяционной [295].

### 3.3.2. Псориаз

Псориаз отмечен у 17 (3,7%) из 452 пациентов. Среди этих пациентов было 15 мужчин и 2 женщины. Средний возраст больных составил  $36,5 \pm 9,8$  лет, средняя продолжительность болезни к моменту наблюдения —  $15,7 \pm 7,8$  лет. 16 (94,1%) из 17 человек были В27-позитивны, у 2 имелось сочетание HLA-B27 и В13. У 9

(52,9%) пациентов определялась высокая воспалительная активность в соответствии с уровнем индекса BASDAI ( $>4,0$ ), у 10 (58,8%) — ускорение СОЭ  $>20$  мм/ч по Панченкову. Коксит выявлен у 8 (47,1%) из 17 человек. Вовлечение периферических суставов наблюдалось у 7 (41,2%) пациентов, в том числе у 6 — артрит коленных суставов, у 4 — голеностопных, у 2 — височнонижнечелюстных, у 2 — лучезапястных, у 1 — локтевых. При этом ни у одного из пациентов не было таких типичных признаков ПсА, как дактилит, артрит дистальных межфаланговых суставов, внутрисуставной остеолит. Рентгенологическая оценка продемонстрировала у 16 из 17 пациентов (94,1%) двусторонний сакроилиит 3–4-й стадии, и только у 1 (5,8%) — 2-й стадии. Синдесмофиты в поясничном отделе выявлены у 14 (82,3%) человек, в шейном отделе — у 9 (52,9%), также у 9 (52,9%) — в поясничном и шейном отделах. У 10 пациентов (58,8%) наблюдались другие ВП: у 6 (35,3%) — увеит, у 2 (11,7%) — ВЗК, у 6 (35,3%) — поражение аорты и клапанов сердца. Тяжелый псориаз с большой площадью поражения тела ( $BSA > 10\%$ ) и индексом PASI более 10 был только у 2 (11,7%) пациентов, в том числе у 1 — экссудативный псориаз. У остальных 15 (88,2%) больных были ограниченные формы псориаза: у 6 — волосистой части головы, у 5 — области локтей, у 2 — области ягодичных складок и у 2 — изолированное поражение ногтей пластин. Характеристика больных АС с псориазом представлена в таблице 30.

**Таблица 30.** Характеристика больных АС с псориазом ( $n=17$ )

Пол:	
- мужчины	15
- женщины	2
Возраст на момент наблюдения, лет ( $m \pm \delta$ )	$36,5 \pm 9,8$
HLA-B27, $n$ (%)	16 (94,1)
BASDAI $>4,0$ , $n$ (%)	9 (52,9)
СОЭ $>20$ мм/ч, $n$ (%)	10 (58,8)
Коксит, $n$ (%)	8 (47,1)
Периферический артрит, в том числе с вовлечением суставов, $n$ (%):	7 (41,2)
- коленных	6 (35,2)
- голеностопных	4 (23,5)
- лучезапястных	2 (11,7)
- височнонижнечелюстных	2 (11,7)
- локтевых	1 (5,9)

Увеит, <i>n</i> (%)	6 (35,3)
Поражение сердца, <i>n</i> (%)	6 (35,3)
ВЗК, <i>n</i> (%)	2 (11,7)
Сакроилиит, <i>n</i> (%):	
- 3–4-й стадии	16 (94,1)
- 2-й стадии	1 (5,9)
Синдесмофиты, <i>n</i> (%):	
- в поясничном отделе	14 (82,3)
- в шейном отделе	9 (52,9)
- в шейном и поясничном отделах	9 (52,9)
BSA>10%, PASI>10	2 (11,8)

На рисунке 38 представлены псориатическое поражение кожи и рентгенограмма поясничного отдела позвоночника и таза пациента с АС, демонстрирующая двусторонний симметричный сакроилиит 3-й стадии и синдесмофиты.



а



б

Рисунок 38. Пациент с АС, с двусторонним сакроилиитом 3-й стадии, синдесмофитами: а — рентгенограмма; б — псориатическая бляшка

У данного пациента имелась типичная клинико-рентгенологическая картина АС с изолированным поражением осевого скелета, что позволило псориаз расценивать как ВП. Интересно, что, помимо HLA-B27, пациент был также носителем антигена В13, который ассоциирован с псориазом. Эта комбинация могла определить клинический фенотип в виде сочетания АС и псориаза.

В целом группа пациентов с АС и псориазом характеризовалась преобладанием В27-позитивных мужчин, с преимущественно осевым поражением скелета, поздней стадией сакроилиита и спондилита, ограниченными формами псориаза. Периферический артрит с поражением крупных суставов присутствовал менее чем у половины больных (41,2%). У всех пациентов диагноз соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям АС.

### 3.3.3. Нефрит

Нефрит диагностирован у 16 (3,5%) пациентов. Все пациенты — мужчины, средний возраст —  $36,5 \pm 14,5$  лет, средняя длительность болезни —  $11,0 \pm 5,1$  лет. HLA-B27 выявлен у 15 (93,7%) пациентов. У всех пациентов при обследовании определялась высокая воспалительная активность: индекс BASDAI  $>40$ , средний уровень СОЭ —  $43,3 \pm 13,5$  (по Панченкову). У 6 человек определялась анемия ( $Hb < 100$  г/л). У 10 больных (62,5%) был артрит периферических суставов, у 11 (68,7%) — поражение тазобедренных суставов. Другие ВП — увеит, ВЗК, псориаз — отмечены у 1 пациента (6,2%).

При оценке мочевого синдрома у всех 16 больных выявлена стойкая эритроцитурия разной степени, определявшаяся в повторных разовых порциях мочи и в исследовании мочи по Нечипоренко. При этом у 6 человек (37,5%) отмечалась микрогематурия небольшой степени (до 15 эритроцитов в разовой порции мочи), у 5 (31,2%) — не более 100 эритроцитов в разовых порциях, у 5 (31,2%) — макрогематурия (более 100 эритроцитов в разовой порции или сплошь покрывающие поле зрения). Лейкоцитурия небольшой степени (до 10 в поле зрения) отмечалась у 6 (37,5%) человек. У 1 пациента выявлялась протеинурия с

суточной потерей белка 1,3 г, у 8 — незначительная протеинурия. Снижение СКФ до 70–50 мл/мин выявлено у 4 пациентов, повышение концентрации креатинина крови более 120 мкмоль/л — у 3, повышенный уровень IgA (>4,0 г/л) — у 5.

Все пациенты получали активную противовоспалительную терапию: 7 человек (43,7%) — ГИБП, 9 (56,2%) — ГК, 10 (62,5%) — сульфасалазин, 6 (37,5%) — метотрексат. В соответствии со стандартами терапии АС все пациенты принимали НПВП в терапевтических дозах, которые могли как спровоцировать, так и поддерживать повреждение почек. После выявления мочевого синдрома проводилась коррекция терапии: отмена сульфасалазина и метотрексата, уменьшение дозы НПВП, что не влияло на величину эритроцитурии. Характеристика группы больных с поражением почек представлена в таблице 31.

**Таблица 31.** Характеристика больных АС с нефритом ( $n=16$ )

Пол:	
- мужчины	16
- женщины	0
Возраст на момент наблюдения, лет ( $m\pm\delta$ )	36,5±14,5 лет
HLA-B27, $n$ (%)	15 (93,7)
BASDAI, $m\pm\delta$	5,7 ±1,2
СОЭ, $m\pm\delta$	43,3±13,5
Периферический артрит, $n$ (%)	10 (62,5)
Коксит, $n$ (%)	11 (68,7)
Увеит, $n$ (%)	1 (6,2)
ВЗК, $n$ (%)	1 (6,2)
Псориаз, $n$ (%)	1 (6,2)
Гематурия в поле зрения, $n$ (%):	
- до 15	6 (37,5)
- до 100	5 (31,2)
- более 100	5 (31,2)
Протеинурия: >1,0 г в сут., $n$ (%)	1 (6,2)
Снижение СКФ, $n$ (%)	4 (25,0)
Повышение креатинина, $n$ (%)	3 (18,7)
Терапия, $n$ (%):	
- ГИБП	7 (43,7)
- ГК	9 (56,2)
- сульфасалазин	10 (62,5)
- метотрексат	6 (37,5)

Всем пациентам выполнялось УЗИ почек, при котором не выявлялось объемного образования, структурной аномалии или нефролитиаза, которые могли быть причиной мочевого синдрома. 6 пациентам сделана скрининговая биопсия (12-перстной кишки, подкожной клетчатки живота, прямой кишки), не выявившая отложений амилоида. Все пациенты с признаками повреждения почек были обследованы с привлечением уролога, нефролога. По результатам обследования, после исключения прочих причин гематурии, мочевого синдром расценивался как проявление нефрита на фоне основного заболевания.

Следующий пример демонстрирует пациента с АС и нефритом.

**Клинический пример 12.** Больной Л., 27 лет, находился под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2010 г. Из анамнеза известно, что боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника беспокоит с 17 лет, тогда же появилась боль в правом тазобедренном суставе, что сопровождалось ускорением СОЭ. Через 2 года развился артрит правого лучезапястного сустава, еще через 5 лет — артрит правого коленного сустава, который рецидивировал, несмотря на повторные внутрисуставные инъекции ГК и постоянный прием НПВП. Обратился в Институт в 2010 г. При обследовании выявлено умеренное ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (тест Шобера — 3 см, боковое сгибание — 13 см), ограничение движений в тазобедренных суставах (расстояние между лодыжками — 74 см). Определялись артриты правого коленного и правого лучезапястного суставов. Индекс BASDAI — 6,3, индекс BASFI — 5,8. В анализе крови выявлено ускорение СОЭ — 35 мм/ч по Панченкову, повышение СРБ — 90,3 г/л и IgA — 7,7 г/л. Выявлен HLA-B27. В повторных анализах мочи определялись эритроциты — 80–85 в поле зрения, лейкоциты — 2–4 в поле зрения, белок — 0,07 г/л. Исследование мочи по Нечипоренко выявило 87 200 эритроцитов и 3600 лейкоцитов в 1 мл. Функциональная проба почек (Реберга) не выявила снижения СКФ. УЗИ почек и мочевого пузыря не выявило органических изменений почек и мочевыводящих путей. На рентгенограмме таза определялись признаки двустороннего сакроилиита 3-й стадии по Келлгрону,



сужение щелей тазобедренных суставов, в правом суставе щель местами не прослеживалась, определялись эрозии поверхностей симфиза.

Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, с поражением периферических и тазобедренных суставов, внескелетными проявлениями (нефрит), активность высокая, функциональный класс II».

Учитывая высокую воспалительную активность, прогрессирующее поражение тазобедренных суставов, недостаточную эффективность стандартной терапии, а также ограничения в приеме НПВП и БПВП в связи с поражением почек, пациенту инициировано лечение инфликсимабом в дозе 5 мг/кг внутривенно капельно по стандартной схеме. После первой инфузии эритроцитурия значительно снизилась (до 10–12 в разовой порции мочи), после второй инфузии уменьшилась до 4–6 эритроцитов.

Таким образом, нефрит у больных АС проявляется преимущественно гематурией разной степени выраженности. Несмотря на то, что в большинстве случаев поражение почек ограничивалось небольшой эритроцитурией, у 4 человек наблюдалось снижение СКФ, и у 3 — азотемия. Нефрит у всех больных коррелировал с высокой клинико-лабораторной воспалительной активностью.

### **3.4. Общая оценка тяжести и взаимосвязей внескелетных проявлений**

#### **3.4.1. Взаимосвязь внескелетных проявлений**

Сочетание 2 и более ВП отмечено у 79 (36,2%) из 218 пациентов с АС, имевших ВП. Так, среди больных с увеитом у 5 был псориаз и у 5 — ВЗК. В свою очередь, среди пациентов с псориазом у 6 человек отмечались изменения аорты или клапанов сердца, у 4 — ВЗК, у 1 — нефрит. Наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца, которое выявлено у 67 больных (рисунк 39).

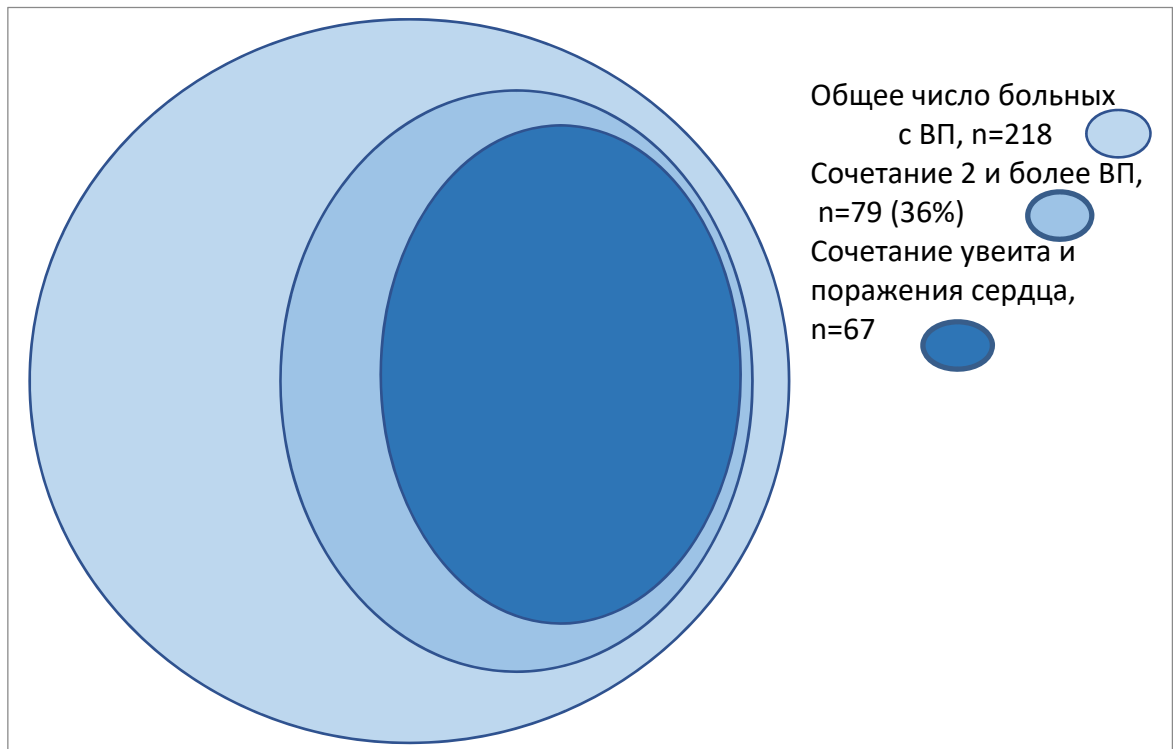
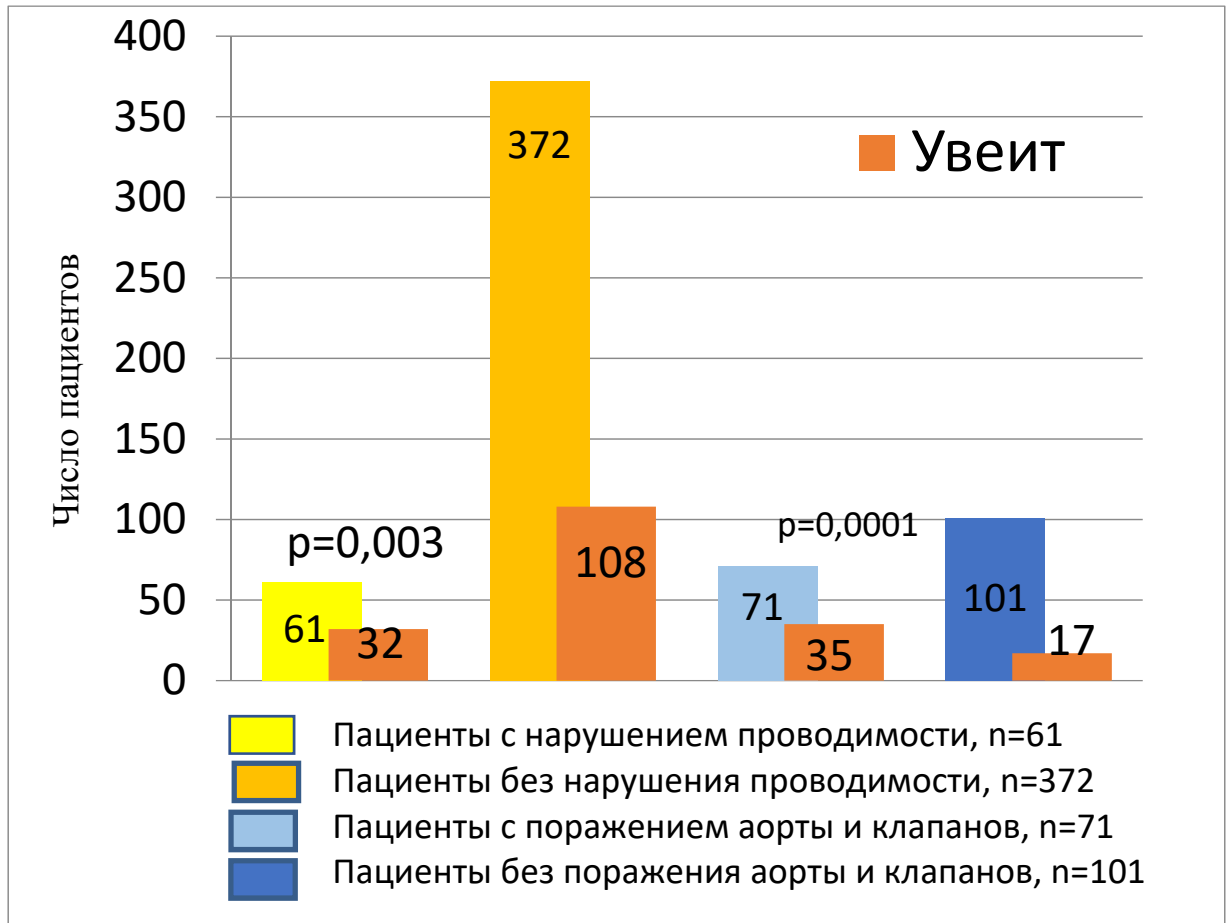


Рисунок 39. Сочетание ВП у больных АС

Для подтверждения взаимосвязи ВП произведено сравнение частоты выявления увеита среди пациентов с поражением сердца и без него и, наоборот, сравнение частоты выявления изменений аорты и клапанов, нарушения проводимости у больных с увеитом и без увеита. Из 433 пациентов, включенных в анализ поражения сердца, у 61 имелось нарушение сердечной проводимости, из них у 32 (52,5%) был по крайней мере 1 эпизод увеита. Среди 372 пациентов, у которых не выявлено нарушения проводимости сердца, увеит отмечался у 106 (28,4%), что достоверно реже по сравнению с группой больных с нарушением проводимости,  $p=0,003$ . ЭхоКГ-изменения аорты и клапанов сердца выявлены у 71 (41,2%) из 172 пациентов (см. главу 3). У 35 (49,3%) из них был увеит, что достоверно чаще, чем среди пациентов без структурных изменений аорты и клапанов сердца — 17 (16,8%) из 101,  $p=0,0001$ . Частота увеита у пациентов с поражением сердца и без него представлена в таблице 32 и на рисунке 40.

**Таблица 32.** Частота увеита у пациентов с поражением сердца и без него ( $n=433$ )

Пациенты с поражением сердца и без него	Увеит, $n$ (%)	$p$
Нарушение проводимости сердца, $n=61$	32 (52,5)	0,003
Без нарушения проводимости сердца, $n=372$	106 (28,4)	
ЭхоКГ-изменения аорты и клапанов сердца, $n=71$ из 172	35 (49,3)	0,0001
Без ЭхоКГ-изменений аорты и клапанов сердца, $n=101$ из 172	17 (16,8)	

**Рисунок 40.** Увеит у больных АС в зависимости от наличия нарушения проводимости и ЭхоКГ-изменений

Среди 452 больных АС у 140 был увеит (30,9%). Среди них у 67 наблюдались признаки поражения сердца в виде нарушения проводимости, повреждения аорты или клапанов (47,8%). Среди 312 больных без увеита аналогичные изменения со стороны сердца выявлены у 45 человек (14,4%), что достоверно реже ( $p=0,0001$ ). Частота изменений со стороны сердца в зависимости от наличия или отсутствия увеита представлена на рисунке 41.

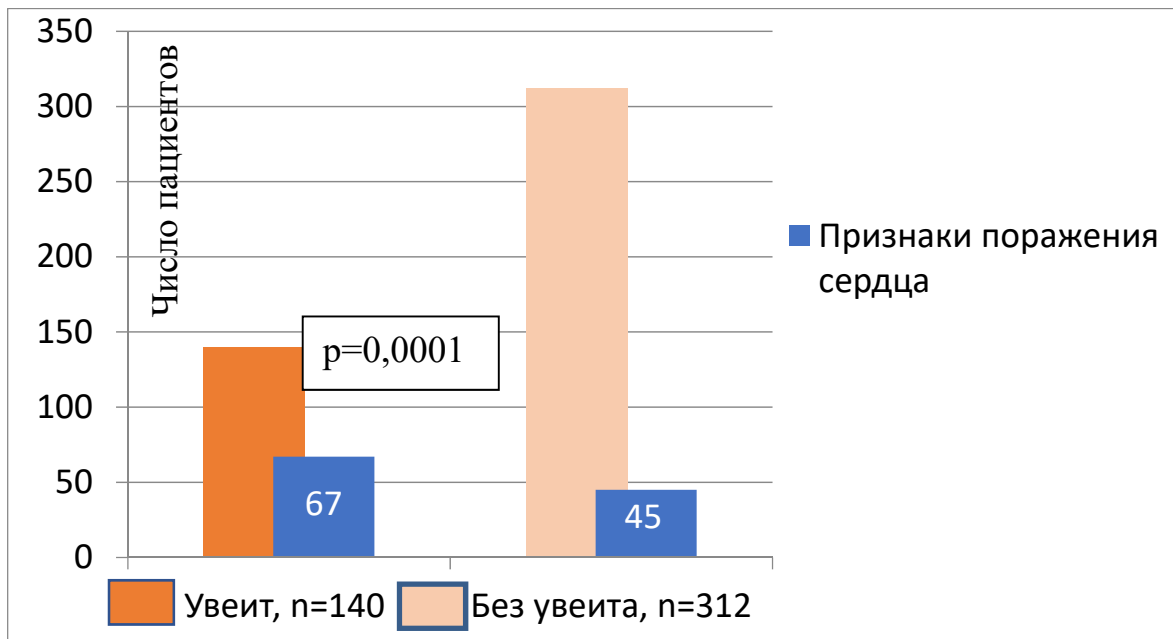


Рисунок 41. Изменения со стороны сердца у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия увеита

Представленные данные демонстрируют, что наличие у больных АС каких-либо ВП (увеита, поражения сердца/аорты), по-видимому, повышает риск развития других системных проявлений.

Следующий клинический пример демонстрирует взаимосвязь ВП у больных АС.

**Клинический пример 13.** Пациентка К. 1967 года рождения, больна с 2000 г. (33 года). Начало болезни — с правостороннего иридоциклита. С этого же времени наблюдались периодические эпизоды диареи. Через год после увеита — боль и скованность в поясничном отделе позвоночника, затем — боль в вышележащих отделах позвоночника, принимала НПВП в течение 3 мес. В 2002 г. — вновь диарея до 5–6 раз в сут. с повышением температуры. При обследовании (колоноскопия с гистологическим подтверждением) был диагностирован ЯК, назначен месалазин 3 г в сут., что привело к ремиссии кишечной симптоматики, с 2005 г. обострений ЯК не было. С 2003 г. — усиление боли в позвоночнике, выявлен HLA-B27, рентгенологически — двусторонний

сacroiliит 3-й стадии, единичные синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит». В последующие годы ежегодно отмечалось 2–3 обострения увеита, артрит грудино-ключичных, коленных, голеностопных суставов. Принимала НПВП, сульфасалазин 2 г в сут.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2012 г. выявлялся шейно-грудной кифоз, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. Поражения периферических суставов не было. Клинический и биохимический анализы крови и мочи отклонений от нормы не выявили, СРБ — 10,4 мг/л. Рентгенография таза и позвоночника выявила двусторонний сacroiliит 4-й стадии, синдесмофиты в поясничном и шейном отделах позвоночника (рисунок 42 а, б). На ЭхоКГ определялось уплотнение и утолщение правой коронарной створки аортального клапана. Офтальмологом диагностирован рецидивирующий увеит обоих глаз в стадии обострения справа.

Пациентке назначено лечение сульфасалазином 2 г, НПВП, адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед., что привело к стойкой ремиссии увеита, уменьшению боли в позвоночнике и скованности, улучшению подвижности и осанки.



*а*

*б*

*Рисунок 42. Рентгенограммы больной К.:  
а — шейный отдел позвоночника: спондилит;  
б — таз: двусторонний сacroiliит 4-й стадии*

У данной пациентки заболевание, дебютировавшее с увеита, в дальнейшем реализовалось в виде мультисистемного воспаления с вовлечением позвоночника, суставов, глаз, кишечника, аортального клапана. Несмотря на присутствие ВЗК, картина поражения позвоночника соответствует Нью-Йоркским критериям диагноза АС: симметричный сакроилиит 4-й стадии, воспалительная боль и выраженное ограничение подвижности позвоночника, формирование типичных для АС рентгенологических изменений в позвоночнике.

Таким образом, ВП АС имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента. При этом поражение сердца у больных АС достоверно чаще выявляется при наличии увеита, а увеит — достоверно чаще у больных с изменениями сердца.

### **3.4.2. Внескелетные и другие клинические проявления анкилозирующего спондилита**

Для оценки взаимосвязи ВП с другими клиническими проявлениями АС были сопоставлены 2 группы больных: с ВП ( $n=218$ ) и без ВП ( $n=234$ ), у которых сравнивались следующие показатели: возраст начала АС, наличие HLA-B27, наличие артрита периферических суставов, тазобедренных суставов, энтезита, синдесмофитов. При сравнении различных характеристик АС в двух группах больных оказалось, что обе группы сопоставимы по полу, возрасту начала болезни и на момент наблюдения, длительности АС. Частота HLA-B27 также существенно не различалась в обеих группах. При сопоставлении клинических параметров АС установлено достоверно более частое наличие периферического артрита среди пациентов с ВП по сравнению с пациентами без ВП: 148 (67,8%) и 70 (33,2%) соответственно,  $p<0,0001$ . Количество больных с кокситом, энтезитом, синдесмофитами в шейном и поясничном отделах позвоночника в обеих группах достоверно не различалось (таблица 33).

**Таблица 33.** Сравнительная характеристика больных АС с ВП и без ВП ( $n=452$ )

Демографические и клинические параметры	Пациенты с ВП, $n=218$	Пациенты без ВП, $n=234$
Пол:		
- мужчины	174	189
- женщины	44	45
Возраст больных (годы), $m \pm \delta$	$35,3 \pm 23,5$	$34,1 \pm 21,0$
Возраст начала болезни (годы), $m \pm \delta$	$20,1 \pm 7,7$	$21,6 \pm 7,9$
Начало болезни до 16 лет, $n$ (%)	32 (14,6)	35 (14,9)
Длительность болезни (годы)	$16,9 \pm 10,1$	$12,8 \pm 9,9$
HLA-B27	212 (97,2)	221 (94,4)
Периферический артрит, $n$ (%)	148 (67,8)*	70 (33,2)*
Коксит, $n$ (%)	96 (46,2)	112 (53,8)
Энтезит, $n$ (%)	164 (75,2)	168 (71,8)
Синдесмофиты, $n$ (%):		
- в шейном отделе позвоночника	65 (29,8)	78 (33,3)
- в поясничном отделе позвоночника	117 (53,7)	139 (59,4)

Примечание: \* — различия достоверны,  $p < 0,0001$ .

### 3.4.3. Общая оценка тяжести внескелетных проявлений и корреляции с активностью анкилозирующего спондилита

Критерии оценки тяжести ВП представлены в главе 2 и параграфе 3.1.2. Общая оценка тяжести ВП в соответствии с этими критериями показала, что у 66 из 218 (30,3%) пациентов наблюдалось тяжелое течение какого-либо из ВП, результатом чего явились нарушения зрения, пороки сердца, полная АВ-блокада, нарушения функции кишечника, почек (таблица 34).

**Таблица 34.** Общая оценка тяжести ВП у больных АС ( $n=218$ )

ВП	Больные с тяжелым течением, $n$
Увеит	47
Нарушение проводимости	5
Поражение аорты и клапанов сердца	9
ВЗК	4
Псориаз	2
Нефрит	4
Всего	66 (30,3%)

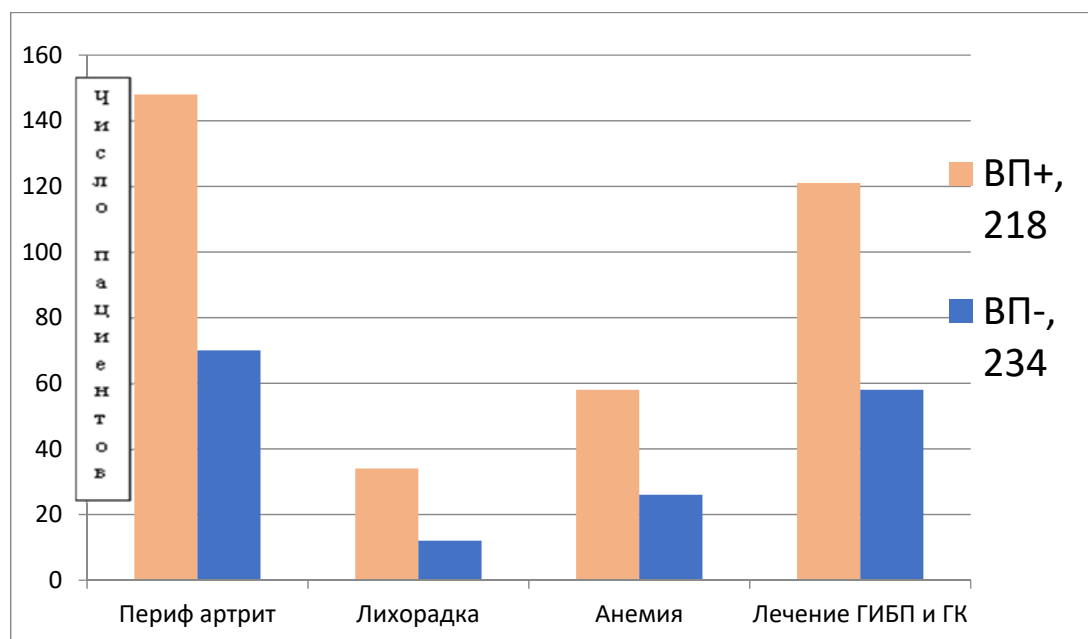
80 из 218 (36,7%) больных с ВП получали ГИБП в связи с высокой воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной противовоспалительной терапии, 57 (26,1%) получали лечение системными ГК в виде пульс-терапии или длительного перорального приема. При этом 16 (7,3%) из 218 человек получали и ГК, и ГИБП последовательно или одновременно. Сравнение пациентов с ВП и без ВП показало, что в группе больных с ВП достоверно чаще наблюдались признаки, характеризующие высокую воспалительную активность. Лихорадка отмечалась у 34 из 218 (15,6%) с ВП и у 12 из 234 (5,1%) без ВП, анемия — у 58 из 218 (26,6%) и у 26 из 234 (11,1%) соответственно, назначение противовоспалительной терапии с применением ГИБП или системных ГК — 121 из 218 (55,5%) и у 58 из 234 (24,8%) соответственно. Среди 218 больных с ВП у 159 (72,9%) отмечалось высокое значение индекса BASDAI ( $>40$ ), у 148 (67,8%) — повышенные значения СОЭ ( $>20$  мм/ч), однако различия с группой без ВП были недостоверны. Стоит отметить также, что амилоидоз, осложняющий течение воспалительных ревматических заболеваний с высокой активностью, отмечен у 5 пациентов в группе с ВП и ни у одного — без ВП. Сопоставление параметров воспалительной активности в группах больных с ВП и без ВП представлено в таблице 35 и на рисунке 43.

**Таблица 35.** Сравнительная характеристика показателей воспалительной активности и тяжести больных АС с ВП и без ВП ( $n=452$ )

Показатели воспалительной активности и тяжести АС	Пациенты с ВП, $n=218$	Пациенты без ВП, $n=234$
Лихорадка, $n$ (%)	34 (15,6)*	12 (5,1)*
Анемия, $n$ (%)	58 (26,6)*	26(11,1)*
BASDAI $\geq 4$ , $n$ (%)	159 (72,9)	146 (62,4)
СОЭ (мм/ч), $m \pm \delta$	27,7 $\pm$ 13,4	23,6 $\pm$ 14,8
Терапия ГИБП и/или системными ГК, $n$ (%)	121(55,5)*	58(24,8)*
Амилоидоз, $n$ (%)	5 (2,3)	0 (0,0)

*Примечание:* \* — различия достоверны,  $p < 0,001$ .





*Рисунок 43.* Число больных с периферическим артритом, лихорадкой, анемией, потребностью в ГИБП и ГК в группах с ВП и без ВП

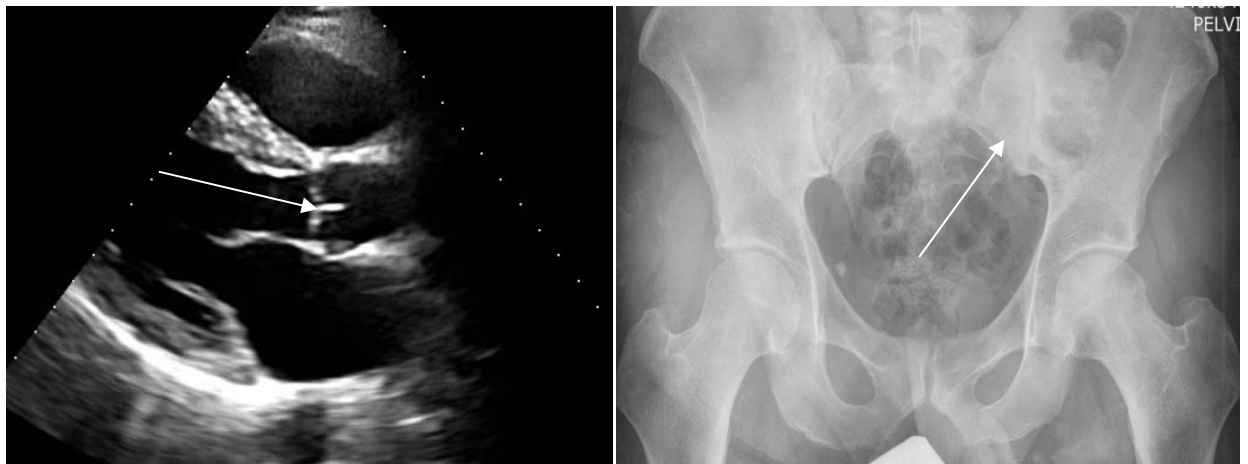
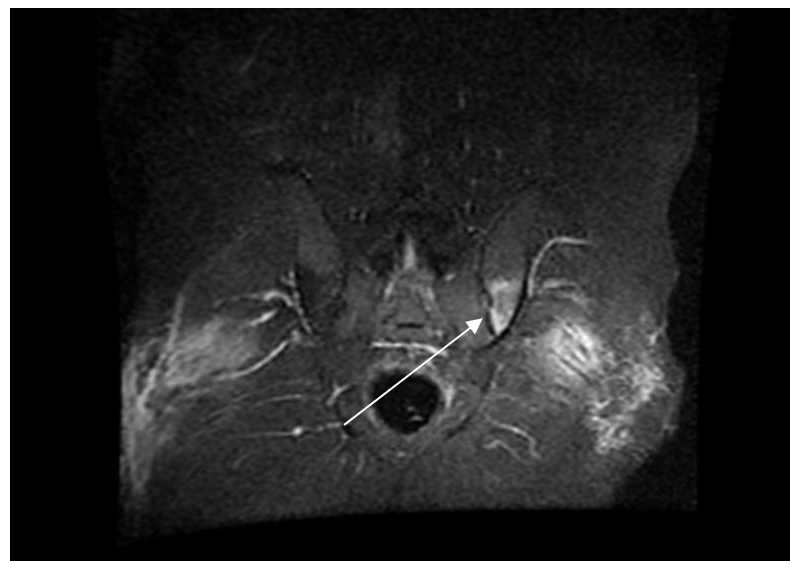
Следующие клинические примеры демонстрируют тяжелое течение ВП и их взаимоотношение с поражением суставов и позвоночника у больных АС.

**Клинический пример 14.** Больной О. 39 лет, поступил в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с жалобами на боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, области крестца и ягодиц, боль и припухание левого коленного, голеностопных суставов, 3-м проксимальном межфаланговом суставе правой кисти. Из анамнеза известно, что боль в спине в ночное время и утренняя скованность беспокоят около 15 лет, в связи с чем пациент периодически принимал НПВП. В течение последних 5 лет — увеит (иридоциклит), рецидивирующий в среднем 1 раз в год с поочередным поражением глаз. В течение последних 3 мес. после носоглоточной инфекции появились боль и припухание левого коленного, голеностопных суставов, 3-м проксимальном межфаланговом суставе правой кисти, усилилась боль в позвоночнике, повышение температуры до 38°. Прием НПВП в полных терапевтических дозах существенного эффекта не давал, внутрисуставные инъекции ГК вызывали кратковременное улучшение.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой: температура тела — 37,8°, бледность кожных покровов. Сглаженность поясничного лордоза. Ограничение подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника: повороты шеи — 60°, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника — 10 см. Дефигурация левого коленного, правого голеностопного, 3-го проксимального межфалангового сустава правой кисти за счет синовитов. Физикальное обследование внутренних органов патологических изменений не выявило. Индекс BASDAI — 8,0. В анализе крови выявлено: гемоглобин — 92 г/л, СОЭ — 62 мм/ч, СРБ — 125,0 мг/л, HLA-B27. На ЭхоКГ определялось уплотнение створок аортального клапана, краевое уплотнение створок митрального клапана (рисунок 44, а). На рентгенограмме таза — двусторонний сакроилиит 3-й стадии, сужение щелей тазобедренных суставов (рисунок 44, б). МРТ КПС и поясничного отдела позвоночника выявила признаки хронического сакроилиита и активного воспаления в левом КПС, хронического спондилита (рисунок 44, в). Другие исследования, в том числе биохимическое исследование крови, анализ мочи, бактериологическое исследование синовиальной жидкости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы клинически значимых изменений не выявили.

В стационаре проведено 3-кратное внутривенное капельное введение метилпреднизолона 500 мг, повторные внутрисуставные введения ГК, начато лечение метотрексатом 15 мг в нед., метилпреднизолоном 8 мг в сут. внутрь, НПВП. В результате лечения состояние пациента улучшилось, нормализовалась температура тела, регрессировали синовиты, уменьшилась боль в позвоночнике.

При контрольном визите в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой через 3 мес. отмечена стабилизация состояния пациента, уменьшение боли в позвоночнике, регрессирование периферических артритов, индекс BASDAI — 3,6. В анализе крови: гемоглобин — 118 г/л, СОЭ — 23 мм/ч, СРБ — 18 мг/л.

*a**б**в*

*Рисунок 44. Результаты обследования больного О.:  
 а — ЭхоКГ: уплотнение створок аортального клапана;  
 б — двусторонний сакроилиит 3-й стадии на рентгенографии таза;  
 в — активный сакроилиит на МРТ КПС*

У данного пациента наряду с активным спондилитом наблюдалось поражение периферических суставов, ВП (рецидивирующий увеит, уплотнение клапанов сердца). Заболевание протекало с высокой клинико-лабораторной активностью, лихорадкой, анемией, потребовало лечения с применением системных ГК.

**Клинический пример 15.** Больной Р. 72 лет, впервые обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2009 г. в возрасте 70 лет с жалобами на боль и

припухание в суставах стоп и голеностопных, пятках, боль в правом тазобедренном суставе. Из анамнеза известно, что с 15 лет отмечались артриты суставов ног, с 37 лет — эпизоды увеита, 3–4 раза в год, с поочередным поражением глаз. Последнее обострение увеита было в возрасте 66 лет. Изменения в сердце впервые выявлены в возрасте 45 лет, когда появились приступы Морганьи — Адамса — Стокса и была диагностирована полная АВ-блокада, а также сочетанный митрально-аортальный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности. Произведено протезирование аортального клапана, установлен ЭКС. В течение последних 6–7 лет — артриты суставов стоп, голеностопных, воспалительная боль в позвоночнике, ускорение СОЭ — 60 мм/ч. В 2009 г. (70 лет) при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой выявлен HLA-B27, двусторонний сакроилиит 4-й стадии, синдесмофиты в позвоночнике, поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит». Назначено лечение сульфасалазином 2 г, преднизолоном 15 мг в день, НПВП. После отмены преднизолона наблюдались рецидивы артритов голеностопных суставов, мелких суставов левой стопы, боль в правом тазобедренном суставе, пяточных костях.

При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2011 г. определялись артриты голеностопных суставов, больше левого, 2–4-го плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов левой стопы, сглаженность шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Расстояние «козелок — стена» — 19 см, тест Шобера — 4 см, боковое сгибание — 5–6 см, экскурсия грудной клетки 2 см, расстояние между лодыжками — 75 см. Индекс BASDAI — 6,8. При аускультации определялся ритм ЭКС, мелодия аортального протеза, ослабление 1-го тона и систолический шум продолжительностью 2/3 систолы на верхушке сердца и по левому краю грудины, акцент 2-го тона, ЧСС — 64 ударов в мин., артериальное давление — 120–140/80 мм рт. ст. В анализе крови: ускорение СОЭ — 46 мм/ч, СРБ — 112 мг/л. На рентгенограмме таза выявлен двусторонний сакроилиит 4-й стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, субхондральный склероз и эрозии в области симфиза. На рентгенограммах пяточных костей: выраженный гиперостоз,

остеосклероз, единичные кисты в местах прикрепления связок к нижним пяточным буграм, в области прикрепления ахиллова сухожилия справа. На рентгенограмме стоп определялись кистовидные просветления в головках плюсневых костей, эрозии в 1-м межфаланговом суставе справа, сужение щелей многих суставов. На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника — множественные синдесмофиты. На ЭхоКГ выявлено уплотнение и расширение аорты: корень — 43 мм, восходящий отдел — 32 мм, аортальный клапан протезирован, элементы протеза кальцинированы, регургитации нет, аортальный стеноз не выявлен. Уплотнение сворок митрального клапана, кальциноз кольца, регургитация 1-й степени. Установлен кардиостимулятор. Дилатация обоих предсердий. Гипертрофия левого желудочка. На УЗИ тазобедренных суставов визуализирована справа небольшая нечеткость головок бедренных костей, жидкость справа — 8,3 мм, слева — 7,9 мм. В местах прикрепления сухожилий — выраженный отек и утолщение, неровность контуров большого вертела.

Поставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, B27-позитивный, поздняя стадия, двусторонний коксит, эрозивный периферический артрит, энтезит, внескелетные проявления: рецидивирующий увеит, АВ-блокада III степени с имплантацией ЭКС, сочетанный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности, протезирование аортального клапана, активность высокая, функциональная недостаточность II степени».

Проводилось лечение сульфасалазином, НПВП, внутрисуставно вводились ГК, что привело к небольшой положительной динамике в виде уменьшения выраженности артритов и боли в суставах стоп, однако сохранялись выраженные энтезопатии стоп, боль в тазобедренных суставах, высокая воспалительная активность, в связи с чем инициирована генно-инженерная терапия препаратом этанерцепт 50 мг в нед. подкожно. Лечение этанерцептом привело к клинико-лабораторной ремиссии.

Данная история болезни демонстрирует тяжелое поражение сердца, приведшее к необходимости протезирования клапана и имплантации ЭКС, которое на протяжении длительного времени доминировало в клинической картине.

Отсутствие выраженного болевого синдрома со стороны позвоночника в первые годы болезни явилось причиной поздней диагностики АС, несмотря на характерные для этого заболевания ВП: рецидивирующий увеит, АВ-блокада, аортальная регургитация.

Таким образом, у больных АС, имеющих ВП, достоверно чаще в сравнении с больными без ВП выявляется артрит периферических суставов. Несмотря на то, что значение индекса BASDAI и величина СОЭ достоверно не различались у больных с ВП и без них, наличие ВП у больных АС достоверно чаще сопровождалось лихорадкой и анемией и ассоциировалось с достоверно более частым назначением ГИБП и ГК, что отражает активность и тяжесть заболевания. Не менее 30% всех ВП у больных АС характеризуются тяжелым течением с нарушением зрения, функции сердца, почек, кишечника.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ нашей группы пациентов с АС продемонстрировал частое развитие ВП: почти у половины за период течения болезни отмечается какое-либо из ВП, причем, примерно у трети (36%) — несколько ВП, что подтверждает представление об АС как системном воспалительном заболевании. Безусловно, наиболее характерным ВП для АС является увеит. Это проявление важно не только в клиническом, но и в диагностическом отношении.

Оценка группы больных с увеитами, направленных офтальмологами в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, показала, что определенные клинические параметры увеита имеют позитивную предсказательную ценность для диагностики АС и других СПА и позволяют своевременно выявить АС. К таким признакам относятся: начало увеита в молодом возрасте (до 30 лет), одностороннее поражение, вовлечение преимущественно передних отделов глаза (иридоциклит), острое рецидивирующее течение, поочередное поражение глаз, тесная ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Полученные результаты согласуются с известными данными о высокой вероятности выявления АС и других СПА у лиц с В27-позитивным острым ПУ и роли HLA-B27 в дифференциальной диагностике увеита. Показательна в этом отношении работа М. Nuhtinen и соавторов, в которой обследовано 220 пациентов с увеитом без какого-либо диагностированного системного заболевания [167].

В этом исследовании частота HLA-B27 различалась среди пациентов с разными формами увеита и ассоциированными с ними заболеваниями: В27-позитивны были 71% больных с ПУ и только 7% — с периферическим, задним или панувеитом. Кроме того, HLA-B27 обнаружился у 82% пациентов с односторонним острым рецидивирующим увеитом и лишь у 7–12% — в случае хронического и/или двустороннего увеита. В27-негативные пациенты с односторонним острым или

рецидивирующим ПУ отличались началом болезни в старшем возрасте (44–45 лет) и большей долей женщин в сравнении с В27-положительным острым ПУ. При детальном обследовании признаков СпА ни у одного из этих пациентов выявлено не было, у некоторых была диагностирована герпетическая инфекция или саркоидоз. У большинства же пациентов этой группы увеит был классифицирован как идиопатический В27-негативный острый ПУ. Среди больных с В27-положительным острым ПУ у 20% была подтверждена та или иная форма СпА. Интересно, что у пациентов с диагностированными инфекциями — герпетической, боррелиозной, токсоплазмозной — HLA-B27 выявлялся достоверно реже и практически не выявлялся при изолированных офтальмологических синдромах — гетерохромном иридоциклите Фукса, парспланите, ретинальном васкулите [167].

Таким образом, исследование М. Huhtinen, как и наше, показало, что В27-антиген достоверно чаще присутствовал в случаях одностороннего рецидивирующего острого ПУ, чем хронического двустороннего, и достоверно чаще в рамках СпА, чем при увеитах, ассоциированных с другими системными заболеваниями или инфекциями. Поэтому тестирование на HLA-B27 является малоинформативным, если увеит протекает в виде хронического двустороннего воспаления с локализацией в задних отделах глаза. Напротив, при остром ПУ с односторонним поражением глаза HLA-типирование оправдано: у пациента с рецидивирующим острым ПУ, особенно при указании в анамнезе на боль внизу спины, энтезопатии, ВЗК или псориаз положительный результат окажется ключевым звеном в постановке диагноза СпА; отсутствие В27-антигена при одностороннем остром ПУ может быть поводом для поиска признаков других системных заболеваний или инфекций.

Сходные данные получены в работе Х. Juanaola и соавторов, обследовавших большую группу пациентов с ПУ и выявивших признаки аксиального СпА у 71,2% и периферического СпА у 21,9% больных В27-положительным ПУ [177]. Повышенный риск развития АС у пациентов с острым ПУ в сравнении с контролем



демонстрируют J. Yen и соавторы, причем, как и в нашей работе, имел значение возраст дебюта острого ПУ: начало острого ПУ до 30 лет ассоциировано с более ранним началом АС [360]. Ретроспективный анализ большой когорты больных острым ПУ, выполненный М. Lu и соавторами также показал достоверно более высокую частоту АС в сравнении с контролем при ОШ 2,57,  $p < 0,001$ ; а в исследовании В. Oh показано, что риск АС ассоциирован с количеством рецидивов увеита [220, 254]. Таким образом, наши и другие данные демонстрируют, что офтальмолог может быть первым врачом, с которым встречается больной АС. Следовательно, пациенты молодого возраста с рецидивирующим острым ПУ должны быть в сфере особого внимания офтальмологов в связи с потенциальным риском АС и других СпА. Взаимодействие офтальмологов и ревматологов и совместное обследование таких пациентов, включающее выявление HLA-B27, клинических и радиологических признаков СпА, а также длительное динамическое наблюдение являются залогом своевременной диагностики СпА у больных острым ПУ.

Роль В27-антигена в развитии увеита при АС подтверждена по результатам типирования HLA класса I у больных ПУ. Сравнение распределения HLA-антигенов класса I у больных ПУ со СпА (большинство из которых были с АС), ПУ без СпА и контрольной группы показал наиболее высокую частоту HLA-B27 при сочетании СпА и ПУ — 96,1% случаев (50 из 52), что более чем вдвое выше, чем в группе ПУ без СпА — 40,6% (39 из 96), и в 14 раз выше, чем в контрольной группе — 7,3% (11 из 150). Высокий риск развития сочетания ПУ и СпА (ОШ=315,9 [95% ДИ 61,9; 2176,7],  $p < 0,0000001$ ), многократно превышающий риск изолированного ПУ (ОШ=8,7 [95% ДИ 3,9; 19,4],  $p < 0,000001$ ) при наличии в генотипе больного В27-антигена подтверждает тесную взаимосвязь ПУ, СпА и HLA-B27.

Кроме HLA-B27, в обеих группах ПУ выявлена статистически более высокая частота антигена Сw2. Предыдущие данные также демонстрировали ассоциацию

Cw2 с увеитом, в том числе B27-ассоциированным, и спондилоартритом [278, 102, 43, 110, 12]. Такое значительное повышение частоты Cw2 в двух группах больных с высокой частотой B27 закономерно за счет явления неравновесного сцепления, в том числе для антигенов B27 и Cw2. В то же время в исследовании F. Kozin и соавторов частота SpA была достоверно выше среди HLA-B27-негативных, но Cw1/2-позитивных пациентов в сравнении с B27-негативными и Cw1/2-негативными, что может свидетельствовать о самостоятельном значении этих генов в развитии SpA [192]. В группе ПУ с SpA достоверно ниже в сравнении с контролем оказалась частота Cw7: 12,8 и 38,7%,  $p=0,002$ , что может свидетельствовать о протективной роли этого гена в отношении SpA, так как его частота в группе ПУ без SpA не была статистически значимо снижена в сравнении с контролем.

Достоверного повышения частоты каких-либо других генов HLA класса I, кроме B27, у больных AC с увеитом мы не выявили. Частота A2, который нередко фигурировал в генетических исследованиях увеита, в том числе в работе P. Robinson и соавторов, установивших ассоциацию A2 с AC и увеитом, была сопоставима с группой ПУ без SpA и контрольной группой [14, 283, 288]. Антигены HLA B15, B35, B40 у наших пациентов выявлялись недостоверно реже при ПУ со SpA в сравнении с ПУ без SpA и контролем. Частота других антигенов HLA I класса, которые также обсуждались в литературе как ассоциированные с увеитом или, напротив, протективные в отношении увеита — HLA B8, B5, A10, B13 — не различалась в группах (ПУ со SpA, ПУ без SpA) и контрольной группе [14]. Таким образом, наше исследование подтверждает ключевую роль B27 среди HLA генов в развитии и AC и увеита.

Следует отметить, что клиническая характеристика увеита имеет особенно важное значение при невозможности HLA-типирования. В таких ситуациях можно предположить начальную стадию или малосимптомное течение AC только на основании течения и локализации увеита. Следовательно, в случаях

одностороннего рецидивирующего острого ПУ с поочередным поражением глаз целесообразно дальнейшее обследование для выявления симптомов АС или другого СПА: исследование на HLA-B27, рентгенография или МРТ таза и позвоночника (рисунок 27). Для пациентов с двусторонним хроническим задним или панuveитом целесообразен поиск инфекции, опухоли или неврологического заболевания. Значимость увеита для диагностики АС и других СПА подтверждается также в работах М. O'Rourke и соавторов, М. Lu и соавторов [256, 220].

Анализ нашей группы больных АС с увеитом — 140 человек — позволил охарактеризовать основные особенности клинических проявлений и течения увеита при АС, которые в целом согласуются с известными представлениями о поражении глаз при этом заболевании [19, 127]. Большую часть группы составили мужчины, у которых АС начался после 16 лет. Увеит в большинстве случаев дебютировал в первые 10 лет заболевания, а у части больных был первым клиническим проявлением АС, поэтому при большой длительности болезни развитие увеита *de novo* представляется менее вероятным. Примерно у половины пациентов с увеитом наблюдался периферический артрит, что согласуется и с другими данными: в работе бразильских авторов периферический артрит был у 54% пациентов с увеитом [141]. Другие ВП (поражение сердца и аорты, ВЗК, псориаз, нефрит) выявлены примерно у 1/3 больных в нашей группе, что подтверждает тенденцию к сочетанию ВП у пациентов с АС, так же как и продемонстрированная в нашем исследовании достоверная взаимосвязь увеита с поражением сердца и аорты при АС.

В нашей группе пациентов с увеитом преобладал типичный для АС ПУ (иридоциклит), который наблюдался в 84% случаев. Однако при длительном активном течении увеита воспалительная инфильтрация может распространяться на задние отделы глаза, что отмечено в нашей группе у 8% больных. При воспалении задних отделов глаза создается непосредственная угроза зрению

вследствие повреждения сетчатки и зрительного нерва, в связи с чем задний увеит является прогностически более серьезным, чем ПУ. Несмотря на то, что поражение заднего сегмента глаза отмечено у небольшого количества больных в нашей группе (как и по данным других публикаций), эти варианты увеита заслуживают особого внимания и требуют немедленного активного лечения, в том числе с использованием системных ГК, БПВП и ГИБП [106, 284].

В соответствии с предшествующими данными, увеит при АС отличается благоприятным течением, редко приводит к тяжелым осложнениям и снижению зрения [146]. В то же время рецидивирующий характер течения увеита при АС можно считать фактором неблагоприятного прогноза. В нашей группе часто рецидивирующее течение увеита с числом обострений в год более 2 и общим количеством обострений к моменту наблюдения более 10 отмечено примерно у четверти больных. У части пациентов (12,8%) наблюдалось хроническое течение увеита, когда в течение продолжительного времени сохранялись признаки воспаления в структурах глаза. Частые обострения и хронизация воспаления способствовали развитию осложнений, нарушающих зрение: катаракты, глаукомы, деструкции стекловидного тела. Связь между рецидивирующим течением и развитием осложнений подтверждена выявлением прямой корреляции между частотой и длительностью обострений и осложнениями увеита. Так, у 26 (18%) больных повторные атаки увеита способствовали формированию стойких синехий — спаек, образующихся в результате сращения зрачкового края радужки с хрусталиком или роговицы с корнем радужки, что может быть причиной нарушения оттока внутриглазной жидкости и повышения внутриглазного давления, а также бомбажа радужки (прогибания радужки кпереди), который имел место у 5 больных. В исследовании Р. Yang и соавторов, сопоставлявших клинические проявления и осложнения В27-ассоциированного увеита в зависимости от наличия или отсутствия АС, также представлена высокая частота развития синехий, причем она была выше у больных АС — 26,5% в сравнении с

пациентами без АС — 21,8% [358]. Частота катаракты и глаукомы в группе (В27 увеит и АС) также была достоверно выше, чем в отсутствие АС, что свидетельствует о более серьезном офтальмологическом прогнозе при наличии системного воспалительного заболевания [358].

Постувеальная глаукома развивается вследствие рецидивирующего глазного воспаления, формирования синехий, нарушения оттока внутриглазной жидкости, отека цилиарного тела, неоваскуляризации радужки. Глаукома, потребовавшая постоянной медикаментозной терапии, диагностирована у 13 (9%) больных из нашей группы, что сопоставимо с данными других авторов, представлявших частоту этого осложнения при разных формах увеитов от 5,5 до 19% [14, 358, 17, 264].

Течение увеита часто осложняется катарактой, что является ответной реакцией на воспаление и следствием терапии ГК. Среди наших пациентов осложненная катаракта наблюдалась у 32 (23%), как и в других исследованиях; 12 из них были прооперированы [14, 358].

Местом скопления воспалительных клеток и фибрина при ПУ может быть также стекловидное тело, что приводит к его помутнению и деструкции. Деструкция стекловидного тела отмечена у 20 (14%) наших пациентов (большинство из которых были с ПУ), в то время как по данным Е. А. Дроздовой, изменения со стороны стекловидного тела выявлялись в 3,5% случаев при ПУ разного происхождения и в 56% — при задних увеитах [14].

У 6 (4%) пациентов в нашей группе выявлена лентовидная дегенерация роговицы (полосчатая кератопатия). Как известно, это осложнение характерно для варианта ювенильного артрита, который развивается преимущественно у девочек и характеризуется полиартикулярным поражением, началом в раннем возрасте, наличием антинуклеарного фактора [30]. Из 6 наших пациентов с лентовидной дегенерацией роговицы (5 мужчин и 1 женщина) у 5 заболевание началось в

возрасте до 16 лет. К моменту наблюдения у всех был достоверный АС, соответствующий Нью-Йоркским критериям [340].

Воспаление заднего сегмента глаза (хориоретинит) может проявляться патологией как периферической, так и центральной (макулярной) зоны сетчатки, что в дальнейшем приводит к снижению, а при тяжелом течении — к потере периферического или центрального зрения из-за дистрофических изменений сетчатки. Результатом этих процессов является утрата способности к чтению, нарушение цветовосприятия, резкое снижение зрения вдаль, сужение полей зрения. Кроме того, макулярный отек, в том числе бессимптомный, может развиваться и при ПУ вследствие заполнения внеклеточного пространства сетчатки осмотически активными молекулами белковой природы и скоплением жидкости, причем он может персистировать и после разрешения увеита [246]. По данным С. Landenoye и соавторов, отек макулы наблюдался у 11% пациентов с ПУ, из них у 30% отмечалось снижение зрения [200]. Среди наших пациентов макулопатия отмечена у 6 (4,3%), у 1 из них имелось изолированное воспаление заднего сегмента глаза, у 5 — в сочетании с ПУ. В то же время данные о частоте макулярного отека при ПУ существенно различаются в разных исследованиях: от 2,7% в работе Е. А. Дроздовой до 37% у А. Rodriguez и соавторов [14, 284, 246, 41]. Вероятно, такие расхождения связаны с разнородностью пациентов и нозологических форм увеита в указанных исследованиях.

Зрительный нерв, как и другие структуры глаза, может вовлекаться в патологический процесс при увеите как в результате непосредственного воспаления с развитием отека диска зрительного нерва, так и вследствие повреждения, обусловленного внутриглазной гипертензией. Результатом поражения зрительного нерва может быть его частичная или полная атрофия, приводящая к слепоте. У 3 (2%) наших пациентов была выявлена атрофия зрительного нерва, а у 2 она стала причиной слепоты.

Различные осложнения увеита со снижением зрительных функций вследствие повреждения структур глаза отмечены почти у 1/3 наших пациентов, при этом у 7 больных рецидивирующий увеит привел к слепоте.

Таким образом, увеит представляет собой серьезное клиническое проявление АС, существенно ухудшающее прогноз заболевания. Поэтому предотвращение рецидивов увеита является одной из важных задач в процессе ведения пациентов с АС. В данной работе проанализирована эффективность одного из БПВП, достаточно широко используемого для лечения АС — сульфасалазина, а также Зингибиторов ФНО $\alpha$  в отношении увеита. С 1980-х гг. сульфасалазин широко применяется для лечения воспалительных заболеваний суставов. Препарат первоначально был синтезирован для лечения ревматоидного артрита, а затем нашел применение в терапии АС и других СпА. В основе одного из механизмов противовоспалительного эффекта сульфасалазина лежит опосредованное воздействие на ФНО $\alpha$  путем индукции апоптоза макрофагов, поэтому уместно было ожидать успешного лечения АС сульфасалазином. Тем не менее на практике и по данным исследований оптимистичные ожидания не всегда оправдывались. Опубликовано несколько плацебо контролируемых исследований эффективности сульфасалазина при АС [85, 84, 63].

Препарат достоверно уменьшал выраженность утренней скованности, снижал острофазовые показатели, но при этом не влиял на боль в спине, функциональные показатели позвоночника и прогрессирование спондилита. При этом сульфасалазин был более эффективен при небольшой длительности болезни у пациентов с периферическим артритом. Низкая эффективность при аксиальном варианте АС, селективное воздействие только у части пациентов с периферическим артритом явились причиной достаточно редкого применения сульфасалазина в мире для лечения АС, особенно после внедрения ГИБП, эффективность которых в отношении и осевого скелета, и периферических суставов достоверно превышает сульфасалазин [63]. Например, в США в 2004 г. сульфасалазин получали 14%, в

2010г. — 3% пациентов с АС [350]. Примерно такая же частота назначения этого препарата при АС наблюдается и в Европе — 10–12% [339, 95].

В России, напротив, сульфасалазин при АС назначается довольно часто, причем не всегда обоснованно. Так, по данным, полученным из 24 регионов России, из 330 больных АС 57% когда-либо принимали сульфасалазин [36]. При этом только  $\frac{1}{4}$  из них отмечали положительный эффект этого препарата. В этой же публикации отмечено, что увеит был у 72 человек, из них сульфасалазин получали 22 (32%). Однако эффективность сульфасалазина в отношении увеита в этой работе не оценивалась.

Что касается влияния сульфасалазина на течение увеита при АС, то доказательная база минимальна. Опубликованы результаты одного рандомизированного исследования, в которое было включено 22 пациента с АС, имевших не менее 2 атак увеита за последний год [52]. Продолжительность исследования составила 3 года. 10 пациентам был назначен сульфасалазин в дозе 3 г на 6 мес. и 2 г на оставшийся период исследования; 12 пациентам лечение не назначалось. Через 1 год лечения было достигнуто достоверное различие между группами по частоте обострений увеита в год, которое сохранялось до конца наблюдения, что позволило авторам сделать вывод об эффективном влиянии сульфасалазина на частоту обострений увеита при АС. Данное проспективное исследование было выполнено с соблюдением рандомизации при строгом режиме дозирования препарата. При этом изолированно оценивался эффект сульфасалазина без учета НПВП. Однако количество больных, включенных в исследование, было небольшим. В нашей работе ретроспективно проанализированы данные, основанные на рутинной клинической практике. Впервые на достаточно большой группе больных предпринята попытка оценить целесообразность использования сульфасалазина в составе комплексной терапии у больных АС с рецидивирующим увеитом.



Полученные нами результаты в целом согласуются с общепринятыми на сегодняшний день представлениями о сульфасалазине как о препарате с умеренным противовоспалительным эффектом: достоверное снижение частоты обострений произошло только у больных с нечасто рецидивирующим течением увеита (не более 3 атак в год). При более активном течении увеита (более 3 обострений в год) достоверного снижения частоты обострений не отмечено. При этом следует отметить, что суточная доза сульфасалазина у всех пациентов в нашем исследовании составляла 2 г в сут., как принято в обычной клинической практике. Возможно, более высокие дозы препарата — 2,5–3 г — дадут более значимый клинический эффект.

Основываясь на полученных нами и других данных, можно рассматривать сульфасалазин как уместный компонент в комплексной терапии больных АС не только с периферическим артритом, но и с рецидивирующим увеитом. При этом в случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита показано назначение более активной терапии — ингибиторов ФНО $\alpha$ , которые, как было продемонстрировано в нашей и других работах, достоверно превосходят традиционную терапию по эффективности в отношении увеита.

Проведенное нами исследование демонстрирует способность 3 наиболее широко применяемых в настоящее время ингибиторов ФНО $\alpha$  эффективно воздействовать не только на поражение позвоночника при АС, но и на увеит. Это был первый в России опыт анализа влияния этих препаратов на увеит у больных АС, основанный на повседневной клинической практике, хотя исследование было ретроспективным и включало относительно небольшую группу пациентов.

Приведенные данные продемонстрировали, что моноклональные антитела к ФНО $\alpha$  являются более эффективным средством воздействия на увеит при АС, чем растворимые рецепторы к ФНО $\alpha$  [100, 150, 92]. В нашей группе частота обострений увеита в период лечения этанерцептом была достоверно ниже, чем в период применения традиционной противовоспалительной терапии. В то же время среди

больных, получавших этанерцепт, исходная частота обострений увеита в период стандартной противовоспалительной терапии была меньше, чем у больных, получавших моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ . Предположительно, это можно объяснить тем, что на выбор ингибитора ФНО $\alpha$  могли повлиять известные представления о преимуществе антител к ФНО $\alpha$  над растворимыми рецепторами, потому этанерцепт назначался больным с нетяжелым течением увеита. Это мнение подтверждается также наибольшей изначальной частотой увеита (1,75 эпизодов в год) в группе больных, получавших адалимумаб, который, по представленным ранее данным, был наиболее эффективен для лечения неинфекционного увеита, в том числе при АС. В группе, получавшей инфликсимаб, было наибольшее число пациентов и наиболее продолжительный период лечения препаратом — 4 года, что обусловлено более ранним началом использования этого препарата для лечения АС в России. Таким образом, все 3 препарата в нашем исследовании обеспечили достоверное снижение частоты обострений увеита при АС.

У 7 пациентов произведена замена одного ингибитора ФНО $\alpha$  на другой. Причиной смены препарата у 2 из этих пациентов была неэффективность в отношении увеита. У обоих была замена инфликсимаба на адалимумаб, после чего у одного из этих пациентов обострений увеита отмечено не было, у другого с непрерывно рецидивирующим увеитом в течение года лечения адалимумабом был зарегистрирован 1 эпизод увеита. Возможность успешного переключения с одного ингибитора ФНО $\alpha$  на другой в случае неэффективности или непереносимости подтверждается и данными литературы [323]. Примечательно, что у 40% больных не было зафиксировано обострений увеита во время лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  (причем это относится ко всем трем препаратам), что дополнительно подтверждает эффективность анти-ФНО-терапии для лечения увеита при АС.

Результаты анализа влияния различных препаратов на течение увеита у наших пациентов позволяют предложить алгоритм подхода к лечению рецидивирующего увеита при АС (рисунок 45).

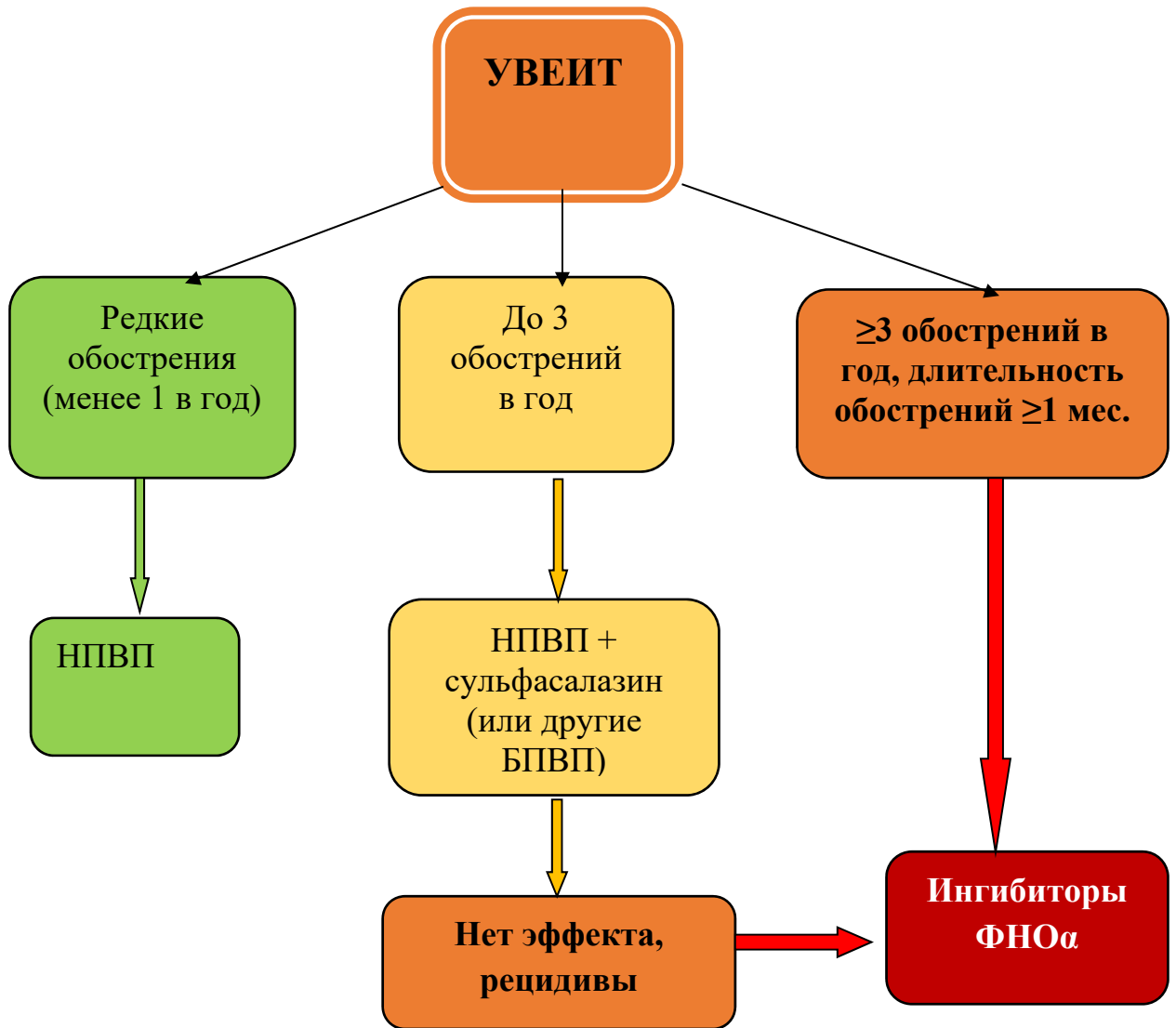


Рисунок 45. Схема лечения увеита при АС

В основе данного алгоритма лежит частота и длительность обострений увеита. Так, пациентам с редкими эпизодами увеита не требуется дополнительных препаратов, кроме НПВП, которые назначаются всем пациентам с АС. В случае более частых рецидивов (2–3 эпизода в год) оправдана комбинация НПВП с сульфасалазином или другим БПВП (при непереносимости или недостаточной эффективности сульфасалазина). При тяжелом, часто рецидивирующем течении увеита, а также при неэффективности НПВП и БПВП целесообразно назначение ингибиторов ФНО $\alpha$ .

Поражение структур сердца (аорты, клапанов, проводящей системы) выявлено у большой доли больных в нашей группе: у 14,1% нарушение проводимости и у 41% — изменения со стороны аорты и клапанов сердца. В литературе также отмечается высокая частота нарушений проводимости при АС: в исследовании L. Bergfeldt и соавторов различные блокады сердца выявлялись почти у 1/3 больных АС. Интересно, что в ряде случаев блокады носили преходящий характер и на повторных ЭКГ не фиксировались, что может быть косвенным подтверждением воспалительной природы этих изменений [54, 55]. У большинства пациентов нарушения проводимости не были тяжелыми: L. Bernstein и O. Broch выявляли АВ-блокаду I степени у 29 (15%) из 190 пациентов с АС, III степени — у 3 (1,6%) [58]. По другим данным, частота полной АВ-блокады у больных АС составляла 1–9% [204].

В нашей группе пациентов с АС полная АВ-блокада наблюдалась у 5 (1,2%), всем был имплантирован ЭКС; полная блокада левой ножки пучка Гиса — у 6 (1,6%). У 28 (6,7%) наших пациентов зарегистрирована синусовая брадикардия, которая ранее также описывалась у больных АС [58, 55, 54]. Брадикардия нередко игнорируется в рутинной клинической практике. Тем не менее это нарушение у больных АС может быть следствием воспалительных изменений в миокарде или стенке сосудов, кровоснабжающих синусовый узел, что приводит к дисфункции этого узла [20].

Оценка ЭхоКГ-изменений у пациентов с АС позволила идентифицировать структуры сердца, которые наиболее часто вовлекаются в патологический процесс при этом заболевании. К таким структурам относятся корень и восходящий отдел аорты, аортальный и митральный клапаны, а также область перехода задней стенки основания аорты в переднюю митральную створку, где может формироваться гребневидное утолщение эндокарда, представленное воспалительной инфильтрацией и отеком или поствоспалительной фиброзной тканью (subaortic bump) [224]. Это проявление считается характерным для АС и других

СПА. В отечественной литературе также были представлены описания subaortic bump при АС, причем частота этого симптома была близка к нашим данным: так называемая субаортальная «бугристость» была выявлена С. В. Прониным и соавторами у 11,5%, Г. П. Котельниковой — у 10% больных АС [21, 27]. Аналогичные изменения обнаруживались также и при других СПА, в том числе ПсА, реактивном артрите [5, 193, 253, 115].

Среди наших пациентов феномен субаортального гребневидного утолщения выявлен у 19(11%) пациентов, а также отмечена высокая частота дилатации/утолщения аорты — 60 (34,8%) — и утолщения аортального/митрального клапанов — 63 (36,6%).

Считается, что для аортита при АС не характерно развитие аортального стеноза. Среди наших больных у 1 был выявлен клапанный стеноз аорты; это был пациент 56 лет с длительностью болезни 30 лет, у которого, помимо утолщения стенки и дилатации корня аорты, имелся выраженный кальциноз створок и кольца аортального клапана и значительное уменьшение амплитуды раскрытия клапана.

Поражение митрального клапана у наших пациентов наблюдалось реже, чем аортального, что согласуется и с другими данными [204]. Вовлечение митрального клапана может быть вторичным вследствие распространения воспаления и фиброза с субаортальных тканей на митральные створки. Кроме того, митральная регургитация при АС может развиваться и прогрессировать вследствие гипертрофии левого желудочка у больных с аортальной недостаточностью.

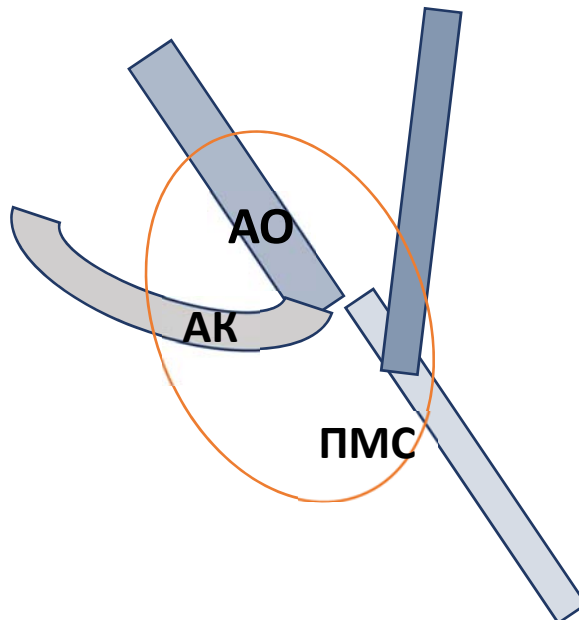
У 43 пациентов с АС выявлялось сочетание нарушения проводимости с патологией корня аорты, клапанов или субаортальным утолщением. Такая сочетанная симптоматика описывалась L. Bergfeldt у В27-позитивных пациентов под названием «В27-ассоциированное кардиологическое заболевание» [56].

В нашей группе АВ-блокада среди больных с изменениями аорты и клапанов сердца выявлялась достоверно чаще, чем у пациентов без этих изменений.

Предположительно, такую взаимосвязь АВ-блокады с поражением аорты и клапанов сердца можно объяснить близким анатомическим расположением этих структур и возможностью распространения воспалительного процесса с основания аорты на область, где расположен атриовентрикулярный узел — митральный клапан и нижнюю часть межпредсердной перегородки.

Таким образом, данные нашего исследования наряду с другими наблюдениями позволили охарактеризовать В27-ассоциированный кардиологический синдром, свойственный АС, следующим образом (рисунок 46):

- локализованное поражение основания аорты и зоны аорто-митрального соединения,
- дилатация аорты с аортальной регургитацией,
- формирование гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump),
- утолщение аортального/митрального клапанов,
- частое сочетание с нарушением проводимости.



*Рисунок 46.* Структуры сердца, часто поражаемые при АС:  
АО — аорта, АК — аортальный клапан, ПМС — передняя митральная створка

При этом поражение структур сердца при АС может не ограничиваться зоной основания аорты и митрального клапана, но охватывать также и другие области, в том числе межпредсердную, межжелудочковую перегородку и стенки левого желудочка.

Оценка клинической значимости указанных изменений, которые характеризовались в большинстве источников как малосимптомные, не влияющие на течение и прогноз болезни, по нашему мнению, нуждается в пересмотре. Публикации последних лет подтверждают не только частое вовлечение структур сердца в патологический процесс при АС, но и возможность раннего поражения корня аорты и клапанов, прогрессирования этих повреждений, а у части больных — необходимости протезирования клапанов и имплантации ЭКС [190, 262].

Проспективное наблюдение за пациентами с АС позволило нам охарактеризовать течение воспалительного процесса в аорте и клапанах сердца. Наибольшая отрицательная динамика выявлена в тех структурах, где чаще наблюдались исходные изменения: в области основания аорты и аортальном клапане: у 80% пациентов отмечено прогрессирование дилатации аорты, у 52% — нарастание аортальной регургитации. К концу наблюдения также увеличилось количество пациентов с дилатацией корня аорты и утолщением створок клапанов: аортального — на 9 человек (28%), митрального — на 4 (26%). За период наблюдения 4 из 45 (8,8%) пациентов выполнено протезирование клапанов, что подтверждает клиническую значимость поражения структур сердца при АС.

Полученные нами данные согласуются с мнением E. Klingberg и соавторов, которые демонстрируют не только частое вовлечение аорты и клапанов сердца при АС, но и тенденцию к прогрессированию этих изменений, что обосновывает необходимость ранней оценки и динамического ЭхоКГ-наблюдения за состоянием структур сердца у больных АС с целью определения доли пациентов, которым может потребоваться хирургическое лечение [190].

Закономерно возникает вопрос, реально ли повлиять на течение патологического процесса в аорте и клапанах сердца у больных АС? Насколько поражение клапанного аппарата сердца ассоциировано с воспалением позвоночника и суставов, и воздействуют ли на сердце противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения АС? Возможно ли имеющимися на сегодняшний день лекарственными средствами предотвратить или отсрочить прогрессирование повреждения клапанов и развитие гемодинамически значимого порока сердца?

Во многих предшествующих работах демонстрировалось отсутствие взаимосвязи между поражением структур сердца и осевого скелета [204, 287]. Так, в исследовании С. Roldan и др. пациенты с АС с изменениями аорты и клапанов достоверно не отличались от пациентов без поражения аорты и клапанов по величине индексов BASDAI, BASFI, уровням СОЭ и СРБ [287]. Эти, а также другие сообщения о редком и не коррелирующем с воспалением скелета поражении сердца сформировали представление о кардиальных проявлениях АС как «не относящихся к концепции СпА» [285, 369]. По мнению экспертов ASAS, поражения сердца наряду с легочными, почечными и неврологическими проявлениями являются *not concept related* — встречаются очень редко (менее 1%), на поздней стадии болезни, протекают субклинически, без корреляции с поражением опорно-двигательного аппарата и не поддаются лечению препаратами, используемыми для лечения АС [62, 369]. Более того, при анализе когорт пациентов с АС во многих случаях не упоминаются в качестве ВП ни поражение аорты и клапанов, ни нарушение проводимости [285, 118, 361]. В то же время в исследовании Е. Klingberg у больных АС с поражением сердца достоверно выше был уровень СОЭ как исходный, так и средний на протяжении наблюдения в сравнении с больными без поражения сердца [190].

Анализ нашей группы пациентов также показал, что прогрессирование аортальной регургитации может быть ассоциировано с некоторыми параметрами,



отражающими активностью АС: уровень СОЭ, индекса BASDAI, хотя корреляция между этими показателями была слабой. Более того, среди пациентов, получавших ГИБП, прогрессирование дилатации аорты наблюдалось реже в сравнении с пациентами, которые лечились стандартными средствами, что отражает выявленная в нашей группе отрицательная корреляция между прогрессированием дилатации аорты и других изменений сердца и применением ГИБП.

Полученные данные позволяют обсуждать, с одной стороны, патогенетическую связь воспалительного процесса в аорте и клапанах сердца с поражением опорно-двигательного аппарата, а с другой — возможность воздействия на повреждение структур сердца активной противовоспалительной терапией.

Воспалительную природу повреждений структур сердца отражает динамика субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump), выявленная у наших больных. Формирование субаортального «гребня» является результатом воспалительного процесса, охватывающего корень аорты, что в дальнейшем приводит к отеку и утолщению в области аорто-митрального соединения. Это образование может подвергнуться фиброзу или регрессировать в случае уменьшения воспалительного отека. Среди наших пациентов у 3 человек, получавших активное противовоспалительное лечение, отмечено регрессирование субаортального утолщения.

Таким образом, в структурах сердца, как и в осевом скелете, протекают процессы воспалительного отека, фиброзирование, кальцификации. Возможно, активное противовоспалительное лечение, начатое на стадии отека, способно предотвратить формирование необратимых структурных изменений.

Следовательно, одним из важных моментов успешного ведения больных АС с поражением структур сердца является ранняя визуализация этих изменений и определение активного воспаления в них. При выявлении ЭхоКГ-изменений в аорте и клапанах сердца судить о давности этих изменений и о наличии активного

воспалительного процесса в стенке аорты и клапанах не представляется возможным. Поэтому диагноз «аортит», поставленный на основании данных ЭхоКГ (что иногда встречается в литературе), нельзя считать правомочным, так как структурные изменения могут представлять собой как воспалительное утолщение, так и последствия воспалительного процесса [253]. Если выявленные изменения представляют собой фиброзную ткань, то при отсутствии гемодинамически значимой аортальной регургитации, очевидно, не требуется дополнительного медикаментозного или хирургического вмешательства. Однако наше исследование наряду с данными литературы свидетельствуют о возможности субклинически протекающего воспаления в области стенки аорты и прилежащих структурах сердца, что может способствовать прогрессированию дилатации аорты, нарастанию степени регургитации, развитию сердечной недостаточности, а также послеоперационной несостоятельности протезированного аортального клапана вследствие аортита [115].

Диагностика активного аортита у больных АС представляет собой трудную задачу из-за ограниченной протяженности поражения и малосимптомного течения. Косвенными признаками аортита могут быть клинические и лабораторные проявления системного воспаления (слабость, утомляемость, лихорадка, увеличение СОЭ и СРБ), не коррелирующие с активностью спондилита и артрита, однако они присутствуют далеко не у всех пациентов. В таких ситуациях определенные надежды могут быть связаны с использованием ПЭТ. До настоящего времени опыта визуализации аортита с использованием ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ при АС и других СпА в России и в мире не было. История болезни пациента В., представленная в главе 3, у которого диагноз аортита был верифицирован по результатам ПЭТ, демонстрирует возможности этого метода визуализации для диагностики аортита, оценки распространенности воспалительного процесса и эффективности лечения.

Доля других ВП среди наших пациентов оказалась меньше в сравнении с большинством других когорт: С. Stolwijk и соавторы, анализируя данные 156 источников, демонстрируют развитие при АС у 9,3% псориаза и у 6,8% ВЗК, I. Essers и соавторы — у 6,5 и 11,1%; P. Zarco и соавторы — у 5,4 и 3,9% соответственно [317, 124, 361].

По нашим данным, частота псориаза и ВЗК среди больных АС составила 3,7 и 3,5% соответственно. Возможно, такое расхождение связано с отсутствием единой позиции относительно нозологической принадлежности форм спондилита, протекающих с псориазом или ВЗК: являются ли они идиопатическим АС с псориазом или ВЗК или другими вариантами СпА: ПсА/спондилитом, ВЗК-ассоциированным спондилитом. В связи с отсутствием четких критериев, разграничивающих эти формы спондилита, таким пациентам нередко ставится диагноз «Псориатический спондилит», «Спондилит на фоне ВЗК», в особенности, если у пациента имеется тяжелое поражение кожи или кишечника. В то же время изолированный спондилит/сacroiliит является достаточно редким вариантом ПсА и составляет около 4,8% в структуре больных ПсА по данным российской когорты больных [23, 32]. Кроме того, использование диагностических критериев CASPAR делает практически невозможным постановку диагноза ПсА в отсутствие периферического артрита или дактилита [325]. Поэтому изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, в сочетании с псориазом, более логично определять как АС с поражением кожи в виде ВП.

При оценке нозологической принадлежности случаев спондилита с псориазом следует также учитывать известные отличия АС и псориатического спондилита. Зарубежные и отечественные основоположники концепции СпА, несмотря на общие черты, объединяющие эту группу болезней, и наличие клинических «перекрестов» тем не менее придерживались тенденции к четкому разграничению нозологий, входящих в группу СпА и выделению дифференциально-диагностических признаков [37, 353, 1, 2, 3].

Это относится и к дифференциальной диагностике идиопатического АС и псориатического спондилита. Как известно, поражение позвоночника при псориазе отличается асимметричный сакроилиит, чаще 1–2-й стадии, наличие асимметричных грубых паравертебральных оссификатов, иногда в виде «ручки кувшина», раннее поражение шейного отдела позвоночника с анкилозом дугоотростчатых суставов (рисунок 47) [2, 241].

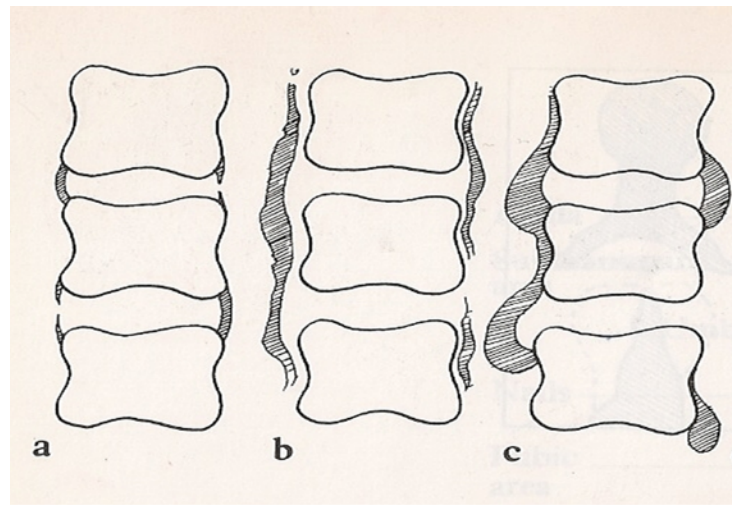


Рисунок 47. Поражение позвоночника при АС (а) и псориатическом спондилите (b, c) [241]

В случае классического поражения позвоночника и КПС, свойственного АС, в отсутствие типичных проявлений ПсА (дактилита, остеолита, осевого артрита и т. д.) псориаз уместно расценивать как ВП в рамках АС. Наша группа больных с псориазом представлена типичным для АС фенотипом: преимущественно мужчины, В27-позитивные, с преобладающим поражением осевого скелета. У всех больных диагноз соответствовал Нью-Йоркским критериям АС.

Наши данные согласуются с результатами Р. Machado, J. Braun, продемонстрировавшими сходную клиническую симптоматику, функциональные нарушения, рентгенологические повреждения, а также сходный ответ на биологическую терапию у больных с достоверным АС с псориазом без него [64, 222]. Однако это не означает, что поражение кожи у больных АС не важно и

его можно игнорировать. Псориаз, являющийся свидетельством системного воспалительного процесса при АС, учитывается при назначении терапии и в случае распространенного поражения может быть показанием для назначения БПВП (метотрексата). Кроме того, наличие псориаза у больных с типичным АС, несомненно, требует дальнейшей прицельной оценки периферических суставов и рентгенологических данных с целью возможного появления дактилитов, остеолита и других классических признаков ПсА, а также особого внимания к оценке кардиоваскулярного риска. Хорошо известно о наличии клинических «перекрестов» внутри группы СпА, когда клиническая картина может удовлетворять критериям и АС и ПсА, или с течением времени у пациента с типичным АС могут присоединяться симптомы ПсА.

АС, протекающий с ВЗК, также нередко является предметом диагностических проблем и разногласий: какой диагноз следует считать основным — АС или ВЗК? Как известно, поражение позвоночника при ВЗК может быть неотличимым от идиопатического АС. Однако изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, при ВЗК также наблюдался нечасто: по данным литературы, в 2–12% [22, 103]. При этом только около половины из этих пациентов были В27-позитивными и имели поздние изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов, анкилоза дугоотростчатых суставов [22].

В нашей группе больных АС с ВЗК все, кроме 1 пациента, были В27-позитивными и имели характерное для АС поражение позвоночника, с сакроилиитом 3–4-й стадии, синдесмофитами, причем у половины больных был изолированный спондилит. У большинства пациентов ВЗК развилось на фоне текущего АС. В соответствии с этими признаками представляется оправданным в качестве основного диагноза у пациентов нашей группы говорить об АС, а ВЗК рассматривать как ВП. Особенностью этой группы была высокая активность болезни, определяемая как по уровню индекса BASDAI, так и по другим параметрам: величине СОЭ, потребности в использовании ГИБП, системных ГК. У 2 пациентов был

АА-амилоидоз. Это подтверждает мнение о том, что ВП, в частности ВЗК, утяжеляет течение и вносит существенный вклад в прогноз болезни.

Нефрит диагностирован у 16 (3,5%) пациентов, все были мужчины, из них у 4 наблюдалось снижение СКФ. У всех больных была гематурическая форма нефрита, характерная для СпА и связанная, в соответствии с известными представлениями, с отложением в мезангии почек IgA [213]. Точных данных о частоте IgAN при АС и других СпА нет. Гистологическое исследование почек при АС в повседневной практике производится редко, поскольку в большинстве случаев IgAN ограничивается микрогематурией и умеренной протеинурией и редко осложняется нарушением функции почек.

Нашим пациентам с признаками нефрита также не проводилась гистологическая верификация почечной патологии, поэтому судить о характере повреждения почек можно было только на основании мочевого синдрома, повышенного уровня IgA в крови, данных УЗИ, позволяющих исключить другие причины гематурии (мочекаменную болезнь, новообразования). Достаточно сложным вопросом в дифференциальной диагностике мочевого синдрома у больных АС является исключение лекарственной нефропатии, связанной с приемом НПВП, которые назначаются всем пациентам с АС, что требовало тщательного анализа анамнеза, привлечения к ведению пациентов нефролога, уролога. Следует отметить, что смена или снижение дозы НПВП не влияло на величину эритроцитурии. В большинстве случаев мочевого синдрома коррелировал с воспалительной активностью АС и наблюдался у больных с тяжелым течением болезни: у пациентов этой группы отмечены высокий уровень СОЭ, индекс BASDAI, частая потребность в назначении ГК и ГИБП. Таким образом, несмотря на нечастое развитие нефрита при АС, это ВП создает серьезные диагностические и терапевтические проблемы, требует мультидисциплинарного подхода к ведению больных.

Сочетание нескольких ВП было отмечено у 79 (36%) пациентов, из них чаще наблюдалось сочетание увеита и поражения сердца. Проведенные ранее немногочисленные исследования, в которых оценивалась взаимосвязь между патологией аорты и клапанов сердца, другими ВП и прочими клиническими проявлениями АС, а также лабораторными параметрами воспалительной активности, достоверных корреляций между этими признаками не выявили. Как было сказано выше, в ряде предшествующих работ не было продемонстрировано различий между больными АС с наличием и отсутствием поражения аорты и/или клапанов сердца по значению индексов клинической активности, функциональных нарушений, глобальной оценке состояния, а также уровням СОЭ и СРБ [287, 268]. Отчасти это можно объяснить относительно небольшим количеством больных АС с изменениями сердца и аорты, которые анализировались в указанных публикациях. В нашем исследовании представлено довольно большое число наблюдений, что позволило повторно проанализировать ассоциации между ВП, а также ВП и другими клиническими проявлениями и характеристиками АС.

Выполненный нами анализ продемонстрировал, что поражение структур сердца и аорты у больных АС наблюдается достоверно чаще при наличии увеита и артрита периферических суставов. В прежних работах такая закономерность не выявлялась, однако В. Bulkley и W. Roberts, которые впервые обнаружили на аутопсии и описали аортит с аортальной недостаточностью у 8 больных АС, обратили внимание на то, что у всех пациентов присутствовал периферический артрит [73]. Эти авторы предположили, что патологический процесс, охватывающий определенные органы-мишени при АС, свидетельствует о наличии общей морфологической структуры, которая подвержена воспалению при этом заболевании. К таким структурам может относиться эластин, в большом количестве присутствующий в стенке аорты, а также в соединительной ткани сухожилий и энтезисов, которые играют ведущую роль в развитии суставного воспаления при АС. Последующие исследования подтвердили общность ряда

иммуногистохимических и патоморфологических изменений, происходящих в тканях суставов, стенке аорты и клапанах сердца: инфильтрация суставов, сузожилий, энтезисов, эластической ткани аорты CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками и макрофагами, присутствие в этих тканях провоспалительных цитокинов — ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и TGF $\beta$  [133, 47]. Эти же медиаторы воспаления принимают участие и в развитии увеита при АС и других СпА [228, 127].

Таким образом, присутствие у больных АС каких-либо внеаксиальных поражений (периферический артрит, увеит или изменения клапанов сердца/аорты), по-видимому, влечет за собой повышенный риск развития других ВП. Причем, реализация этого риска может осуществляться в течение длительного времени. Например, увеит может манифестировать за несколько лет до начала других проявлений АС, в то время как поражение клапанов сердца и аорты чаще возникает в более поздний период болезни, даже у больных с тяжелым течением спондилита и упорным периферическим артритом [129].

Дискутабельным остается вопрос о корреляции течения ВП и воспаления опорно-двигательного аппарата. Во многих публикациях высказывается мнение, что активность увеита, поражения сердца, ВЗК не коррелирует с активностью спондилита [287, 124, 268]. В недавнем исследовании К. Erol и соавторов при сравнении различных проявлений болезни у 545 больных аксиальным СпА (193 с аксиальным СпА и 352 с АС) пациенты с ВП и без ВП не различались по индексам воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и лабораторным параметрам [122]. Единичные работы демонстрируют корреляцию IgAN с уровнем СОЭ, СРБ и другими показателями воспалительной активности АС, псориаза — с более высокими уровнями индекса BASDAI, СРБ [279, 266].

В то же время в публикации Н. Przepiera-Bwdzak и соавторов увеит и ВЗК у больных СпА ассоциировались с показателями высокой воспалительной активности (СОЭ, СРБ, индекс BASDAI) в отличие от псориаза, при котором не наблюдалось повышения этих показателей [269]. Кроме того, в этой же работе у



больных с ВП, в отличие от больных без ВП, отмечался повышенный уровень ИЛ-18 и сниженный уровень эндотелина 1. Многофакторный анализ, выполненный J. Lee и соавторами с целью выявления ассоциаций между клиническими проявлениями АС и прогнозом увеита, идентифицировал использование ГИБП в качестве единственного значимого фактора прогноза увеита, подтверждая ассоциацию между тяжестью увеита и активностью АС [205].

Возможно, противоречия в оценке взаимосвязей ВП с другими проявлениями и показателями воспалительной активности АС связаны с тем, что обострения таких ВП, как увеит или ВЗК не всегда синхронизированы по времени с обострением спондилита или артрита. Что касается активного аортита или вальвулита, то эти процессы верифицировать сложно, и судить о том, совпадают ли они с обострением спондилита/артрита в большинстве случаев не представляется возможным.

Тем не менее наблюдение 218 пациентов с ВП показало, что в большинстве случаев у них выявлялись высокие показатели лабораторной активности (СОЭ, СРБ) — в 67,8%, у половины (49,5%) — высокое значение индекса BASDAI. Сопоставление пациентов с ВП и без ВП продемонстрировало, что по ряду параметров, отражающих активность заболевания, имелись достоверные различия: при наличии ВП достоверно чаще наблюдались лихорадка и анемия. Показателем тяжести заболевания также является потребность в активном противовоспалительном лечении. Среди 218 больных с ВП 121 (55,5%) больному потребовалась терапия ГИБП или системными ГК, из них 16 человек (7,3%) получали и ГК, и ГИБП.

Кроме того, наши и другие данные позволяют говорить о том, что ВП являются самостоятельным критерием тяжести АС из-за возможности активного, прогрессирующего течения этих процессов, развития органических повреждений и функциональных нарушений. Так, в нашей группе больных осложнения увеита со снижением зрения отмечены почти у 1/3 больных, в том числе у 7 человек

развилась слепота одного из глаз. У большинства пациентов (60%) с признаками поражения аорты и клапанов сердца отмечена тенденция к прогрессированию этих повреждений с появлением риска хирургического вмешательства. Среди наших пациентов этот риск был реализован у 11 человек: 9 перенесли протезирование клапанов, 5 — имплантацию ЭКС, у 3 имелись протезы клапанов и ЭКС. Другие ВП — ВЗК, псориаз, нефрит — также могут протекать с тяжелыми клиническими проявлениями, что наблюдалось в нашей выборке: у 4 — тяжелое течение ВЗК, у 2 — большая площадь псориазического поражения кожи с высоким значением индекса PASI, у 4 развилось нарушение функции почек. Суммарная оценка тяжести ВП показала, что в 30,3% ВП характеризуются тяжелым осложненным течением с нарушением зрения, функции сердца, почек, кишечника.

Таким образом, воспалительный процесс, развивающийся при АС, охватывает наряду с опорно-двигательным аппаратом и другие структуры: глаза, сердце, кожу, кишечник, которые могут манифестировать в разное время и в различных сочетаниях друг с другом.

На основании собственных наблюдений и данных других исследований ВП можно определить как **патологический процесс воспалительной природы в рамках основного заболевания (АС), который может развиваться на любом этапе течения болезни, часто коррелирует с активностью АС и поддается лечению противовоспалительными препаратами.**

ВП являются частым компонентом АС и влияют на тяжесть течения и прогноз болезни как за счет органических повреждений, так и общей воспалительной активности АС.

## ВЫВОДЫ

1. ВП встречаются при АС часто: у 218 из 452 (48,0%) отмечалось какое-либо из ВП за период болезни. В структуре ВП преобладали увеит (у 140 из 452 (30,0%) больных) и поражение сердца — нарушение проводимости у 61 из 433 (13,4%), изменения аорты и клапанов сердца — у 71 из 172 (41,2%). Другие ВП наблюдались реже: псориаз выявлен у 17 из 452 (3,7%) человек, ВЗК (ЯК или БК) — у 16 из 452 (3,5%), нефрит — у 16 из 452 (3,5%).

2. Увеит при АС характеризуется тесной ассоциацией с HLA B27 в 136 (97,2%) из 140 случаев, преобладающим односторонним поражением — 122 из 140 (87,1%) пациентов, воспалением передних отделов глаза (иридоциклитом) — 118 из 140 (84,3%), более частым началом в первые 10 лет болезни — 82 из 140 (58,5%). Осложнения увеита с нарушением зрительных функций наблюдались у 29,3%, в том числе у 5% наступила слепота. Развитие осложнений коррелировало с частотой и длительностью обострений увеита.

3. Сочетание таких клинических признаков, как начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отдела глаза, острое рецидивирующее течение имеет положительную предсказательную ценность для диагностики АС и других СпА.

4. Комбинированная терапия НПВП и сульфасалазином существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более 3 атак в год). Ингибиторы ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) достоверно уменьшают частоту обострений увеита в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат).

5. Поражение сердца при АС характеризуется локализованным вовлечением основания аорты и зоны аорто-митрального соединения, развитием дилатации аорты и аортальной регургитации — 60 из 172 (34,8%), формированием

гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump) — 19 из 172 (11,0%), утолщением аортального/митрального клапанов — 63 из 172 (36,6%), частым сочетанием с нарушением проводимости — 43 из 172 (25,0%). По результатам проспективной оценки прогрессирование повреждения аорты и клапанов сердца выявлено у 27 из 45 (60%) пациентов.

6. ВП имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента: у 79 из 218 (36,2%) пациентов с АС, имевших ВП, отмечено сочетание 2 и более ВП. Наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца, которое выявлено у 67 (30,7%) больных. У пациентов с ВП достоверно чаще выявлялся периферический артрит в сравнении с группой без ВП — 148 (67,8%) и 70 (33,2%) соответственно,  $p < 0,0001$ .

7. ВП ухудшают течение и прогноз АС вследствие снижения зрения у больных с увеитом, прогрессирования структурных изменения аорты и клапанов сердца, возможности тяжелого течения псориаза, ВЗК, нарушения функции почек, что наблюдалось у 66 из 218 (30,3%) пациентов. ВП ассоциированы с высокой общей клинико-лабораторной активностью АС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ВП у больных АС требуют своевременного выявления, динамического наблюдения, комплексной оценки с участием специалистов разного профиля: ревматологов, офтальмологов, кардиологов и кардиохирургов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов. Тщательное наблюдение и рациональная терапия пациентов с ВП позволит избежать серьезных осложнений с нарушением функции органов.

2. ВП необходимо учитывать при назначении лечения больным АС. Пациентам с рецидивирующим увеитом с частотой обострений до 3 в год в качестве компонента комплексной терапии можно рассматривать сульфасалазин. В случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита (3 и более обострения в год) показано назначение более активной терапии — ингибиторов ФНО $\alpha$ .

3. Ревматологам, участвующим в дифференциальной диагностике увеита, наряду с наличием HLA-B27, следует учитывать особенности течения и локализацию увеита. Сочетание таких признаков, как начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отрезка глаза, острое рецидивирующее течение увеита характерно для АС и других СпА.

4. В процессе ведения пациентов с АС следует принимать во внимание возможность малосимптомно протекающего воспалительного процесса в основании аорты и клапанах сердца, который имеет тенденцию к прогрессированию и может приводить к структурным повреждениям. Необходимо раннее выявление и последующая динамическая ЭхоКГ-оценка изменений со стороны сердца, которую целесообразно выполнять систематически всем пациентам с АС.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агабабова, Э. Р. Болезнь Бехтерева и другие серонегативные спондилоартриты (спондилоартропатии) — общие и отличительные черты / Э. Р. Агабабова, Н. И. Гусейнов // Ревматология. — 1984. — № 3. — С. 40–45.
2. Агабабова, Э. Р. Дифференциальная диагностика серонегативных артритов // Терапевтический архив. — 1986. — № 7. — С.149–154.
3. Агабабова Э. Р. Симптоматика поражения позвоночника при болезни Рейтера и псориатическим артритом / Э. Р. Агабабова [и др.] // Терапевтический архив. — 1980. — № 6. — С. 33–35.
4. Алекберова, З. С. Опыт многолетнего применения сандиммуна неорала у пациентов с болезнью Бехчета (обзор литературы и собственные наблюдения) / З. С. Алекберова, А. В. Елонаков, Н.А. Ермакова // Современная ревматология. — 2008. — № 2. — С. 57–62.
5. Бадочкин, В. В. Поражение сердца у больных псориатическим артритом / В. В. Бадочкин, Г. П. Котельникова // Терапевтический архив. — 2004. — № 5. — С. 56–61.
6. Бадочкин, В. В. Терапия псориатического артрита инфликсимабом / В. В. Бадочкин [и др.] // Современная ревматология. — 2009. — № 1. — С. 29–35.
7. Беневоленская, Л. И. Ревматические болезни / Л. И. Беневоленская // Наследственная патология человека: в 2 т. / под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 2. — С. 60–66.
8. Беленький, А. Г. Изучение циркулирующих бактериальных антигенов и антител к ним при реактивном артрите, болезни Бехтерева и ревматоидном артрите: дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Беленький. — М., 1987.
9. Бокерия, Л. А. Позитронно-эмиссионная томография: возможности клинического применения в кардиологии, онкологии и неврологии / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2009. — № 1. — С. 12–26.

10. Волнухин, Е. В. Клиническая картина анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Волнухин. — М., 2013. — 22 с.
11. Гайдукова, И. З. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите — результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения / И. З. Гайдукова [и др.] // Практическая медицина. — 2015. — Т. 2. — № 3. — С. 123–129.
12. Гусева, И. А. Клинико-генетические особенности сочетанных форм серонегативных спондилоартритов / И. А. Гусева [и др.] // Терапевтический архив. — 1997. — Т. 69. — № 5. — С. 43–46.
13. Гусейнов, Н. И. Микробиоценоз и состояние слизистой оболочки кишечника при анкилозирующем спондилоартрите / Н. И. Гусейнов [и др.] // Терапевтический архив. — 1990. — Т. 62. — № 12. — С. 74–76.
14. Дроздова, Е. А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е. А. Дроздова. — М., 2006. — 46 с.
15. Ермакова, Н. А. Классификация и клиническая оценка увеитов / Н. А. Ермакова // Клиническая офтальмология. — 2003. — № 4. — С. 146–149.
16. Зайцева, Н. С. Увеиты / Н. С. Зайцева, Л. А. Кацнельсон. — М.: Медицина, 1984. — 319 с.
17. Катаргина, Л. А. Постувеальная глаукома у детей и подростков / Л. А. Катаргина // Глаукома — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 23–25.
18. Катаргина, Л. А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л. А. Катаргина, Л. Т. Архипова. — Тверь: Триада, 2004. — 99 с.
19. Кацнельсон, Л. А. Увеиты (клиника, лечение) / Л. А. Кацнельсон, В. Э. Танковский. — М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. — 208 с.
20. Клиническая кардиология: диагностика и лечение: в 3 т. / под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. — М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011.

21. Котельникова, Г. П. Характер сердечной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева) / Г.П. Котельникова, Н. Н. Камова, И. П. Полянская // Терапевтический архив. — 1993. — Т. 65. — № 5. — С. 34–37.
22. Кузин, А. В. Поражение суставов и позвоночника у больных воспалительными заболеваниями кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Кузин. — М., 2016. — 22 с.
23. Молочков, В. А. Псориаз и псориатический артрит / В. А. Молочков [и др.]. — М.: Товарищество науч. изд. КМК : Авт. акад., 2007. — 300 с.
24. Насонов, Е. Л. Интерлейкин 17 — новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, Н. Л. Денисов, М. Л. Станислав // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 5. — С. 545–552.
25. Панова, И. Е. Увеиты: руководство для врачей / И. Е. Панова, Е. А. Дроздова. — М.: Мед. информ. агентство, 2014. — 143 с.
26. Подряднова, М. В. Влияние клинических проявлений анкилозирующего спондилита и сопутствующих заболеваний на трудоспособность: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Подряднова. — М., 2015. — 22 с.
27. Пронин, С. В. Поражение сердца и аорты при анкилозирующем спондилоартрите / С. В. Пронин [и др.] // Ревматология. — 1988. — № 2. — С. 34–39.
28. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 456 с.
29. Рудас, М.С. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике: учеб.-метод. пособие / М. С. Рудас, И. Ю. Насникова, Г. Г. Масыкин. — М.: Центральная клиническая больница УДП РФ, 2007. — 53 с.
30. Салугина, С. О. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей / С. О. Салугина, Л. А. Катаргина, А. В. Старикова // Научно-практическая ревматология. — 2004. — Т. 42. — № 1. — С. 78–82.



31. Смитиенко, И. О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. О. Смитиенко. — М., 2010. — 22 с.
32. Трушина, Л.С. Разработка дифференциально-диагностических критериев псориатического и ревматоидного артритов: дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Трушина. — М., 1983.
33. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум; пер. с англ. под ред. В. В. Митькова. — 5-е изд. — М.: Видар, 1999. — 511 с.
34. Фоломеева, О. М. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О. М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 2. — С. 74–82.
35. Эрдес, Ш. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботные школы по спондилоартритам / Ш. Эрдес, Р. М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 145–148.
36. Эрдес, Ш. Ф. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России / Ш. Ф. Эрдес, Е. В. Волнухин, Е. А. Галушко // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 1. — С. 15–20.
37. Эрдес, Ш. Ф. О терминологии спондилоартритов / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 6. — С. 657–660.
38. Эрдес, Ш. Ф. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 604–608.
39. Яздовский, В. В. HLA-генетический профиль русской популяции / В. В. Яздовский, А. В. Воронин, П. П. Алексеев // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 30–32.
40. Alvarez-Navarro, C. ERAP1 in ankylosing spondylitis: genetics, biology and pathogenetic role / C. Alvarez-Navarro, J. A. López de Castro // Current opinion in rheumatology. — 2013. — Vol. 25. — No 4. — P. 419–425.

41. Antcliff, R. J. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis / R. J. Antcliff [et al.] // *Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 107. — No 3. — P. 593–599.
42. Armaka, M. Mesenchymal cell targeting by TNF as common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases / M. Armaka [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 2008.— Vol. 205.— No 2. — P. 331–337.
43. Arnett, F. C. HLA-C locus antigens in HLA-B27associated arthritis / F. C. Arnett, M. C. Hochberg, W. B. Bias // *Arthritis and rheumatism*. — 1978. — Vol. 21. — No 8. — P. 885–888.
44. Asquith, M. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies / M. Asquith, J. T. Rosenbaum // *Current opinion in rheumatology*. — 2016.— Vol. 28. — No 4. — P. 405–412.
45. Asquith, M. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis / M. Asquith [et al.] // *Best practice and research. Clinical rheumatology*. — 2014. — Vol. 28. — No 5. — P. 687–702.
46. Bachta, A. High efficacy of methotrexate in patients with recurrent idiopathic acute anterior uveitis: a prospective study / A. Bachta [et al.] // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. — 2016. — Vol. 65. — No 1. — P. 93–97.
47. Baeten, D. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor a therapy on synovium in spondylarthropathy histologic findings in eight patients from an open-label pilot study / D. Baeten [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2001. — Vol. 44. — No 1. — P. 186–195.
48. Bamias, G. Cytokines and intestinal inflammation / G. Bamias, F. Cominelli // *Current opinion in gastroenterology*. — 2016. — Vol. 32. — No 6. — P. 437–442.
49. Bamias, G. Cytokines and Mucosal Immunity / G. Bamias, K. O. Arseneau, F. Cominelli // *Current opinion in gastroenterology*. — 2014. — Vol. 30. — No 6. — P. 547–552.
50. Bandinelli, F. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis /

F. Bandinelli [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2014. — Vol. 32. — No 6. — P. 949–952.

51. Bartosik, L. P. Predicting progression in IgA nephropathy / L. P. Bartosik [et al.] // *American journal of kidney diseases*. — 2001. — Vol. 38. — No 4. — P. 728–735.

52. Benitez-Del-Castillo, J. M. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis / J. M. Benitez-Del-Castillo [et al.] // *Eye (London)*. — 2000. — Vol. 14. — Pt 3A. — P. 340–343.

53. Berger, J. Intercapillary deposits of IgA-IgG / J. Berger, N. Hinglais // *Journal d'urologie et de néphrologie*. — 1968. — Vol. 74. — No 9. — P. 694–695.

54. Bergfeldt, L. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men / L. Bergfeldt [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1982. — Vol. 73. — No 2. — P. 187–191.

55. Bergfeldt, L. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients / L. Bergfeldt, O. Edhag, H. Vallin // *Acta medica Scandinavica*. — 1982. — Vol. 212. — No 4. — P. 217–223.

56. Bergfeldt, L. HLA-B27-associated Cardiac Disease / L. Bergfeldt // *Annals of internal medicine*. — 1997. — Vol. 127. — No 8. — Pt 1. — P. 621–629.

57. Bernstein, C. N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study / C. N. Bernstein [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2001. — Vol. 96. — No 4. — P. 1116–1122.

58. Bernstein L. Cardiac complications in spondylarthritis ankylopoietica / L. Bernstein // *Rheumatism*. — 1951. — Vol. 7. — No 2. — P. 18–23.

59. Bettelli, E. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity / E. Bettelli, M. Oukka, V. K. Kuchroo // *Nature immunology*. — 2007. — Vol. 8. — No 4. — P. 345–350.

60. Blockmans, D. PET in vasculitis / D. Blockmans // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2011. — Vol. 1228. — P. 64–70.

61. Bradley, J. R. TNF-mediated inflammatory disease / J. R. Bradley // *The Journal of pathology*. — 2008. — Vol. 214. — No 2. — P. 149–160.
62. Braun, J. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 6. — P. 896–904.
63. Braun, J. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial / J. Braun [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 6. — P. 1543–1551.
64. Braun, J. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis / J. Braun [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — No 8. — P. 1578–1589.
65. Braun, J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept / J. Braun [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 8. — P. 2447–2451.
66. Braun, J. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study / J. Braun [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 1070–1077.
67. Braun, J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1995. — Vol. 38. — No 4. — P. 499–505.
68. Brewerton, D. Acute anterior uveitis and HL-A27 /D. Brewerton [et al.] // *Lancet*. — 1974. — Vol. 303. — No 7855. — P. 464.
69. Brewerton, D. Ankylosing spondylitis and HLA-B27 / D. Brewerton [et al.] // *Lancet*. — 1973. — Vol. 301. — No 7809. — P. 904–907.

70. Brito-Zeron, P. Etanercept and uveitis: friends or foes? / P. Brito-Zeron [et al.] // *Current medical research and opinion*. — 2015. — Vol. 31. — No. 2. — P. 251–252.

71. Brown, M. A. Progress in spondylarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis / M. A. Brown // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 5. — P. 254.

72. Brunner, F. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? / F. Brunner [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2006.— Vol. 25. — No 1. — P. 24–29.

73. Bulkley, B. H. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients / B. H. Bulkley, W. C. Roberts // *Circulation*. — 1973. — Vol. 48.— No 5. — P. 1014–1027.

74. Bystrom, J. Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP / J. Bystrom [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112. — No 10. — P. 4117–4127.

75. Caffrey, M. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis /M. F. Caffrey, D. C. James // *Nature*. — 1973. — Vol. 242. — No 5393. — P. 121.

76. Calderón, R. Infliximab therapy in a patient with refractory ileocolic Crohn's disease and Takayasu arteritis / R. Calderón [et al.] // *Revista española de enfermedades digestivas*. — 2010.— Vol. 102. — No 2. — P. 145–146.

77. Calvo-Río, V. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients / V. Calvo-Río [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2016. — Vol. 46. — No 1. — P. 95–101.

78. Careless, D. J. Immunogenetic and microbial factors in acute anterior uveitis. D. J. Careless [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1997. — Vol. 24. — No 1. — P. 102–108.

79. Caspi, R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye / R. Caspi // *The Journal of clinical investigation*. — 2010. — Vol. 120. — No 9. — P. 3073–3083.
80. Cattran, D. C. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis / D. C. Cattran [et al.] // *Kidney International Supplements*. — 2012. — Vol. 2. — No 2. — P. 139–274.
81. Cattran, D. C. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification / D. C. Cattran [et al.] // *Kidney international*. — 2009. — Vol. 76. — No5. — P. 534–545.
82. Chan, L. Y. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy / L. Y. Chan [et al.] // *Kidney international*. — 2005. — Vol. 67. — No 2. — P. 602–612.
83. Chen, B. HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis / B. Chen [et al.] // *Molecular medicine reports*. — 2017.— Vol. 15. — No 4. — P. 1943–1951.
84. Chen, J. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials / J. Chen, C. Liu // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — No 4. — P. 722–731.
85. Chen, J. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis [electronic resource] / J. Chen, S. Lin, C. Liu // *Cochrane: site*. — URL: [http://www.cochrane.org/CD004800/MUSKEL\\_sulfasalazine-for-ankylosing-spondylitis](http://www.cochrane.org/CD004800/MUSKEL_sulfasalazine-for-ankylosing-spondylitis).
86. Chen, R. Membranous nephropathy in a patient with ankylosing spondylitis: A case report / R. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2017.— Vol. 96. — No 43. — e8201.
87. Chou, C. T. The significance of raised serum IgA in ankylosing spondylitis with IgA nephropathy / C. T. Chou, C. F. Lee, S. D. Shieh // *Journal of the Formosan Medical Association*. — 1984. — Vol. 83. — No 12. — P. 1232–1237.
88. Chung H. Y. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients

with recent onset axial spondyloarthritis / H. Y. Chung [et al.]// *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 11. — P. 1930–1936.

89. Ciccia, F. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis / F. Ciccia, A. Rizzo, G. Triolo // *Current opinion in rheumatology*. — 2016. — Vol. 28. — No 1. — P. 89–96.

90. Ciccia, F. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis / F. Ciccia [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 9. — P. 1739–1747.

91. Coates, L. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis / L. Coates [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No 5. — P. 729–730.

92. Cobo-Ibáñez, T. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? / T. Cobo-Ibáñez [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — Vol. 47. — No 5. — P. 731–732.

93. Colbert, R. A. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis / R. A. Colbert, T. M. Tran, G. Layh-Schmitt // *Molecular immunology*. — 2014. — Vol. 57. — No 1. — P. 44–51.

94. Colbert, R. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? / R. Colbert // *Molecular Medicine Today*. — 2000. — Vol. 6. — No 6.— P. 224–230.

95. Collantes, E. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report / E. Collantes [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2007. — Vol. 46. — No 8. — P. 1309–1315.

96. Coppo, R. Factors predicting progression of IgA nephropathies / R. Coppo, G.D'Amico // *Journal of nephrology*. — 2005. — Vol. 18. — No 5. — P. 503–512.

97. Costello, M.E. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis / M. E. Costello [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 67. — No 3. — P. 686–691.

98. Costello, M. E. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis / M. E. Costello [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2013. — Vol. 15. — No 3. — P. 214.

99. Danoy, P. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease [electronic resource] / P. Danoy [et al.] // PLoS One:site. — URL: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001195>.
100. Davis, J. C. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial / J. C. Davis [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2003. — Vol. 48. — No 11. — P. 3230–3236.
101. DeLay, M. L. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats / M. L. DeLay [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2009. — Vol. 60. — No 9. — P. 2633–2643.
102. Derhaag, P. J. HLA-B27+ acute anterior uveitis and other antigens of the major histocompatibility complex / P. J. Derhaag [et al.] // Investigative ophthalmology and visual science. — 1989. — Vol. 30. — No 10. — P. 2160–2164.
103. De Vlam, K. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association / K. De Vlam [et al.] // The Journal of rheumatology. — 2000. — Vol. 27. — No 12. — P. 2860–2865.
104. de Winter, J. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis / J. de Winter [et al.] // Arthritis Research and Therapy. — 2016. — Vol. 18. — P. 196.
105. Dick, A. D. The role of tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) / A. D. Dick [et al.] // Progress in retinal and eye research. — 2004. — Vol. 23. — No 6. — P. 617–637.
106. Dodds, E. M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics / E. M. Dodds, C. Y. Lowder, D. M. Meisler // Ocular immunology and inflammation. — 1999. — Vol. 7. — No 2. — P. 85–92.
107. Dong, H. IL23R gene confers susceptibility to ankylosing spondylitis concomitant with uveitis in a Han Chinese population [electronic resource] / H. Dong [et al.] // PLoS One: site. — URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067505>.



108. Dougados, M. Ankylosing spondylarthritid and Berger's disease. A fortuitous association? / M. Dougados [et al.] // *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*. — 1987. — Vol. 54. — No 3. — P. 285–287.

109. Dougados, M. Prevention of acute anterior uveitis associated with spondylarthropathy induced by salazosulfapyridine / M. Dougados [et al.] // *Revue du rhumatisme*. — 1993. — Vol. 60. — No 1. — P. 81–83.

110. Duquesnoy, R. J. High prevalence of HLA-B27, Cw1 and Cw2 in patients with seronegative spondyloarthritis / R. J. Duquesnoy, F. Kozin, G. E. Rodey // *Tissue Antigens*. — 1978.— Vol. 12. — No 1. — P. 58–62.

111. Ebringer, A. Ethio-pathogenesis of ankylosing spondylitis and the cross-tolerance hypothesis / A. Ebringer [et al.] // *Advances in inflammation research*. — Vol. 9: *The Spondyloarthropathies* / Eds M. Ziff, S. B. Cohen. — N. Y.: Raven Press, 1985. — P. 101–128.

112. Ebringer, A. The cross-tolerance hypothesis, HLA-B27 and ankylosing spondylitis / A. Ebringer // *British journal of rheumatology*. — 1983. — Vol. 22. — No 4. — Suppl. 2. — P. 53–66.

113. Ebringer, R. Acute anterior uveitis and faecal carriage of gram-negative bacteria / R. Ebringer // *British journal of rheumatology*. — 1988. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 42–45.

114. Ebringer, R. Sponyloarthritis, uveitis, HLA-B27 and Klebsiella / A. Ebringer, M. Baines, T. Ptaszynska // *Immunological reviews*. — 1985. — Vol. 86. — P. 101–116.

115. Eder, L. Aortitis and spondyloarthritis — an unusual presentation: case report and review of the literature / L. Eder // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2010. — Vol. 39. — No 6. — P. 510–514.

116. Eder, P. Update on the mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease / P. Eder, K. Linke, J. Witowski // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. — 2016.— Vol. 126. — No 10. — P. 772–780.

117. Elding, S. W. Refinement in localization and identification of gene regions associated with Crohn disease / S. W. Elding [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. — 2013. — Vol. 92. — No 1. — P. 107–113.

118. El Maghraoui, A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. El Maghraoui // *European Journal of Internal Medicine*. — 2011. — Vol. 22. — No 6. — P. 554–560.

119. El-Matary, W. Takayasu's aortitis and infliximab / W. El-Matary, R. Persad // *The Journal of pediatrics*. — 2009. — Vol. 155. — No 1. — P. 151.

120. Emery, E. Genetics of ankylosing spondylitis / A. E. Emery, J. S. Lawrence // *Journal of medical genetics*. — 1967. — Vol. 4.— No 4. — P. 239–244.

121. Engfeldt, B. Histological studies of pelvo-spondylitis ossificans (ankylosing spondylitis) correlated with clinical and radiological findings / B. Engfeldt, R. Romanus, S. Yden // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1954.— Vol. 13. — No 3. — P. 219–228.

122. Erol, K. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis / K. Erol [et al.] // *Acta reumatológica portuguesa*. — 2018. — Vol. 43. — No 1. — P. 32–39.

123. Essers, I. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS / I. Essers [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — No 4. — P. 633–640.

124. Essers, I. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS / I. Essers [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2016. — Vol. 34. — No 2. — P. 214–221.

125. Evans, D. M. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility / D. M. Evans [et al.] // *Nature genetics*. — 2011. — Vol. 43. — No. 8. — P. 761–767.

126. Feldtkeller, E. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis / E. Feldtkeller // *Rheumatology international*. — 2003. — Vol. 23. — No 2. — P. 61–66.

127. Feltkamp, T. E. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies / T. E. Feltkamp, J. H. Ringrose // *Current Opinion in Rheumatology*. — 1998. — Vol. 10. — No 4. — P. 314–318.

128. Feltkamp, T. E. Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis / T. E. Feltkamp // *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement*. — 1995. — Vol. 101. — P. 213–217.

129. Fernandez-Melon, J. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies / J. Fernandez-Melon [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — No 3. — P. 524–527.

130. Fielder, S. Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae* / S. Fielder [et al.] // *FEBS Letters*. — 1995. — Vol. 369. — No 2–3. — P. 243–248.

131. Fomberstein, B. Rheumatological complications of GI disorders / B. Fomberstein, N. Yerra, C. S. Pitchumoni // *The American journal of gastroenterology*. — 1996.— Vol. 91. — No 6. — P. 1090–1103.

132. Forsblad-d'Elia, H. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study / H. Forsblad-d'Elia [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2013. — Vol. 14. — P. 237.

133. François, R. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor  $\alpha$  in two patients with early disease and transforming growth factor  $\beta$  in three more advanced cases / R. François [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No 6. — P. 713–720.

134. Fredriksson, T. Severe psoriasis — oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatologica*. — 1978.— Vol. 157. — No 4. — P. 238–244.

135. Frisch, G. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial / G. Frisch [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. — 2005. — Vol. 20. — No 10. — P. 2139–2145.

136. Fuchs, M. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis / M. Fuchs [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. — 2012. — Vol. 39. — No 2. — P. 344–353.

137. Fussell, H. Novel detection of in vivo HLA-B27 conformations correlates with ankylosing spondylitis association / H. Fussell [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 11. — P. 3419–3424.

138. Gangaputra, S. Methotrexate for ocular inflammatory diseases / S. Gangaputra [et al.] // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116. — No 11. — P. 2188–2198.

139. García-Vicu, R. Two-year incidence of psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis: a study in the AQUILES cohort / R. García-Vicu [et al.] // *Reumatología clínica*. — 2016. — Vol. 12. — No 1. — P. 22–26.

140. Gece, K. Successful infliximab treatment in a patient with Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis or migration does not override genetics / K. Gece [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2011. — Vol. 17. — No 7. — P. 69–70.

141. Gehlen, M. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis / M. Gehlen, K. C. Regis, T. L. Skare // *Sao Paulo Medical Journal*. — 2012. — Vol. 130. — No 3. — P. 141–144.

142. Gofton, J. P. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population / J. P. Gofton, H. S. Robinson, G. E. Trueman // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1966. — Vol. 25. — No 6. — P. 525–527.

143. Gómez-Gómez, A. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review / A. Gómez-Gómez [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96. — No 42. — P. e8045.

144. Gornik, H. L. Aortitis / H. L. Gornik, M. A. Creager // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — No 23. — P. 3039–3051.

145. Goto, K. Association between MIC A gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27 / K. Goto [et al.] // *American journal of ophthalmology*. — 1998. — Vol. 126. — No 3. — P. 436–441.
146. Gouveia, E. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview / E. Gouveia, D. Elmann, M. S. Morales // *Revista brasileira de reumatologia*. — 2012. — Vol. 52. — No 5. — P. 742–756.
147. Grane, U. Expression of the chemokines MIP-1alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis / U. Grane [et al.] // *Investigative ophthalmology and visual science*. — 2001. — Vol. 42. — No7. — P. 1547–1552.
148. Gratacos, J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity / J. Gratacos [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 10. — P. 927–931.
149. Guedes, M. Roles of interleukin-17 in uveitis / M. C. Guedes, L. M. Borrego, R. D. Proença // *Indian Journal of Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 64. — No 9. — P. 628–634.
150. Guignard, S. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study / S. Guignard [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2006. — Vol. 65. — No 12. — P. 1631–1663.
151. Gupta, B. K. Ankylosing spondylitis in association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature / B. K. Gupta [et al.] // *Echocardiography*. — 2003. — Vol. 20. — No 3. — P. 275–277.
152. Gyires, K. Gut inflammation: current update on pathophysiology, molecular mechanism and pharmacological treatment modalities / K. Gyires, E. V. Toth, S. Z. Zadori // *Current Pharmaceutical Design*. — 2014. — Vol. 20. — No 7. — P. 1063–1081.
153. Haddad, E. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits / E. Haddad [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2003. — Vol. 14. — No 2. — P. 327–337.

154. Hale, S. Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis / S. Hale, S. Lightman // *Cytokine*. — 2006. — Vol. 33. — No 4. — P. 231–237.

155. Hammer, R. E. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders / R. E. Hammer [et al.] // *Cell*. — 1990. — Vol. 63. — No 5. — P. 1099–1112.

156. Haroon, N. N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study / N. N. Haroon [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2015. — Vol. 163. — No 6. — P. 409–416.

157. Harvey, R. A simple index of Crohn's-disease activity / R. F. Harvey, J. M. Bradshaw // *Lancet*. — 1980. — Vol. 315. — No 8167. — P. 514.

158. Haslock, I. Arthritis and Crohn's disease. A family study / I. Haslock // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1973. — Vol. 32. — No 6. — P. 479–486.

159. Hayashida, T. PET features of aortic diseases / T. Hayashida [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 2010. — Vol. 195. — No 1. — P. 229–233.

160. Henes, J. C. 18F- FDG PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessels vasculitis / J. C. Henes [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2008. — Vol. 26. — No 3. — Suppl 49. — P. S47–52.

161. Heslinga, S. C. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis [abstract] / S. C. Heslinga [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 67. — Suppl 10.

162. Heslinga, S. C. SAT0416 Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis during treatment with golimumab / S. C. Heslinga [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2016. — Vol. 75. — Suppl 2. — P. 820–821.

163. HLA-B27 and risk of ankylosing spondylitis // *British Medical Journal*. — 1978. — Vol. 2. — No 6138. — P. 650–651.

164. Hoffman, G. S. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis / G. S. Hoffman [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2002. — Vol. 46. — No 5. — P. 1309–1318.

165. Hueber, W. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis / W. Hueber [et al.] // *Science Translational Medicine*. — 2010. — Vol. 2. — No 52. — P. 52ra72.
166. Huffer, L. L. Aortic root dilatation with sinus of valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis / L. L. Huffer, J. L. Furgerson // *Texas Heart Institute journal*. — 2006. — Vol. 33. — No 1. — P. 70–73.
167. Huhtinen, M. HLA-B27 typing in the categorization of uveitis in a HLA-B27 rich population / M. Huhtinen, A. Karma // *The British journal of ophthalmology*. — 2000. — Vol. 84. — No 4. — P. 413–416.
168. Jabs, D. A. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D. A. Jabs [et al.] // *American journal of ophthalmology*. — 2005. — Vol. 140. — No 3. — P. 509–516.
169. Jacques, P. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis / P. Jacques, D. Elewaut // *Mucosal Immunology*. — 2008. — Vol. 1. — No 5. — P. 364–371.
170. Jacquet, A. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy / A. Jacquet [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. — 2009. — Vol. 24. — No 11. — P. 3540–3542.
171. Jakobsen, A. Is nephrolithiasis an unrecognized extra articular manifestation in ankylosing spondylitis? A prospective population based swedish national cohort study with matched general population comparator subjects / A. Jakobsen [et al.] // *PloS one*. — 2014. — Vol. 9. — No 11. — P. e113602.
172. Jandus, C. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides / C. Jandus [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 8. — P. 2307–2317.
173. Jayson, M. I. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis / M. I. Jayson, P. R. Salmon, W. J. Harrison // *Gut*. — 1970. — Vol. 11. — No 6. — P. 506–511.

174. Jennette, J. IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies / J. Jennette [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1982. — Vol. 25. — No 3. — P. 144–149.

175. Jostins, L. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 491. — No 7422. — P. 119–124.

176. Jover, J. A. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. A. Jover [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2001. — Vol. 134. — No 2. — P. 106–114.

177. Juanola, X. Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior uveitis: The SENTINEL interdisciplinary collaborative project / X. Juanola [et al.] // *Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 123. — No 8. — P. 1632–1636

178. Kacmaz, R. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases / R. Kacmaz [et al.] // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117. — No 3. — P. 576–584.

179. Kahn, M. A. Ankylosing spondylitis: the facts / M. A. Kahn. — Oxford: Oxford University Press, 2002. — 208 p.

180. Kakkassery, V. Anti-TNF-alpha treatment: a possible promoter in endogenous uveitis? observational report on six patients: occurrence of uveitis following etanercept treatment / V. Kakkassery, S. Mergler, U. Pleyer // *Current eye research*. — 2010. — Vol. 35. — No 8. — P. 751–756.

181. Kanno, Y. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up / Y. Kanno [et al.] // *Clinical nephrology*. — 2000. — Vol. 54. — No 5. — P. 360–365.

182. Karaderi, T. Ankylosing spondylitis is associated with the anthrax toxin receptor 2 gene (ANTXR2) / T. Karaderi [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 11. — P. 2054–2058.

183. Kaser, A. Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis / A. Kaser, E. Martínez-Naves, R. S. Blumberg // *Current opinion in gastroenterology*. — 2010. — Vol. 26. — No 4. — P. 318–326.



184. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2002. — Vol. 39. — No 2. — Suppl 1. — S1-266.

185. Kerr, S. W. Repeated measurement of intestinal permeability as an assessment of colitis severity in HLA-B27 transgenic rats / S. W. Kerr [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. — 1999. — Vol. 291. — No 2. — P. 903–910.

186. Kezic, J. M. IFN-gamma regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondyloarthritis / J. M. Kezic [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — No 3. — P. 762–771.

187. Khan, M. A. A wider spectrum of spondyloarthropathies / M. A. Khan, S. M. van der Linden // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 1990. — Vol. 20. — No 2. — P. 107–113.

188. Khan, M. A. HLA-B27 and its subtypes in world populations / M. A. Khan // *Current opinion in rheumatology*. — 1995. — Vol. 7. — No 4. — P. 263–269.

189. Killian, M. Impact of genetic predisposition of de novo uveitis with etanercept in ankylosing spondylitis / M. Killian [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 3. — P. e22.

190. Klingberg, E. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: time for routine echocardiography evaluation? / E. Klingberg [et al.] // *The American journal of medicine*. — 2015. — Vol. 128. — No 11. — P. 1244–1250.

191. Korkmaz, C. Urolithiasis as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis / C. Korkmaz, D. Ü. Cansu, J. A. Sayer // *Rheumatology international*. — 2017. — Vol. 37. — No 12. — P. 1949–1956.

192. Kozin, F. High prevalence of HLA-Cw1 and Cw2 antigens in spondylarthritis / F. Kozin [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1978. — Vol. 21. — No 8. — P. 889–895.

193. Krarup, N. Aorto-mitral inflammation in rheumatological disease: transoesophageal echocardiographic presentation / N. Krarup [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. — 2007. — Vol. 8. — No 5. — P. 346–351.
194. Kuberski, T. T. Increased recovery of *Klebsiella* from the gastrointestinal tract of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis patients / T. T. Kuberski [et al.] // *Rheumatology*. — 1983. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 85–90.
195. Lai, K. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- $\alpha$ : glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy / K. Lai [et al.] // *American journal of physiology. Renal physiology*. — 2008. — Vol. 294. — No 4. — P. 945–955.
196. Laitinen, O. Relation between HLA-B27 and clinical features in patients with *Yersinia* arthritis / O. Laitinen, M. Leirisalo, G. Skylv // *Arthritis and rheumatism*. — 1977. — Vol. 20. — No 5. — P. 1121–1124.
197. Lange, U. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis / U. Lange [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2005. — Vol. 16. — No 12. — P. 1999–2004.
198. Lange, U. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis / U. Lange [et al.] // *Osteoporosis international*. — 2001. — Vol. 12. — No 12. — P. 1031–1035.
199. Lapadula, G. Antibacterial antibody pattern in seronegative spondyloarthritides / G. Lapadula, M. Covelli, R. Numo // *Clinical and experimental rheumatology*. — 1988. — Vol. 6. — No 4. — P. 385-390.
200. Lardenoye, C. W. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis / C. W. Lardenoye, B. van Kooij, A. Rothova // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — No 8. — P. 1446-1449.
201. Larkin, D. F. *Yersinia*-induced uveitis in Ireland / D. F. Larkin, M. T. Cafferkey, P. Eustace // *The British journal of ophthalmology*. — 1988.— Vol. 72. — No 12. — P. 938-941.
202. Lassalle, C. Thoraco-abdominal aortitis in ankylosing spondylitis: a case report and review of literature / C. Lassalle [et al.] // *Journal Des Maladies Vasculaires*. — 2011. — Vol. 36. — No 3. — P. 200-208.

203. Laukens, D. Evidence for significant overlap between common risk variants for Crohn's disease and ankylosing spondylitis / D. Laukens [et al.] // PLoS One. — 2010. — Vol. 5. — No 11. — P. e13795.

204. Lautermann, D. Ankylosing spondylitis — cardiac manifestations / D. Lautermann, J. Braun // Clinical and experimental rheumatology. — 2002. — Vol. 20. — No 6. — Suppl 28. — P. 11-15.

205. Lee, J. H. Clinical characteristics and prognostic factors in ankylosing spondylitis associated uveitis / J. H. Lee [et al.] // Ocular immunology and inflammation. — 2017. — Vol. 11. — P. 1-6.

206. Lee, J. T. Adalimumab for the treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis [electronic resource] / J. T. Lee [et al.] // The British journal of ophthalmology: site. — URL: <http://bjo.bmj.com/content/early/2018/02/18/bjophthalmol-2017-311234>.

207. Lee, S. G. HLA-B27 positive juvenile arthritis with cardiac involvement preceding sacroiliac joint changes / S. J. Lee, H. Y. Im, W. C. Schueller [et al.] // Heart. — 2001. — Vol. 86. — No 6. — P. E19.

208. Lee, S. H. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker / S. H. Lee [et al.] // Rheumatology international. — 2013. — Vol. 33. — No 7. — P. 1689-1692.

209. Lee, Y. H. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis / Y. H. Lee [et al.] // Inflammation research. — 2012. — Vol. 61. — No 2. — P. 143-149.

210. Letko, E. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive / E. Letko [et al.] // Ophthalmology. — 2015. — Vol. 122. — No 5. — P. 939-948.

211. Levinson, R. D. Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthritis / R. D. Levinson [et al.] // Investigative ophthalmology and visual science. — 2010. — Vol. 51. — No 3. — P. 1505-1510.

212. Levinson, R. D. Killer immunoglobulin-like receptor genes in uveitis / R. D. Levinson // *Ocular immunology and inflammation*. — 2011. — Vol. 19. — No 3. — P. 192-201.
213. Levy, A. R. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis / A. R. Levy [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2014. — Vol. 66. — No 3. — P. 440-445.
214. Lie, E. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register / E. Lie [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017. — Vol. 76. — No 9. — P. 1515-1521.
215. Lim, L. L. Do Tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study / L. L. Lim, F. W. Fraunfelder, J. T. Rosenbaum // *Arthritis and rheumatism*. — 2007. — Vol. 56. — No 10. — P. 3248-3252.
216. Limón-Camacho, L. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis / L. Limón-Camacho [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2012. — Vol. 39. — No 4. — P. 830-835.
217. Lin, P. HLA-B27 and human  $\beta_2$ -microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats / P. Lin [et al.] // *PLoS one*. — 2014. — Vol. 9. — No 8. — P. e105684.
218. López-Hernández, R. Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) repertoire analysis in a Caucasian Spanish population with inflammatory bowel diseases / R. López-Hernández [et al.] // *Microbiology and immunology*. — 2016. — Vol. 60. — No 11. — P. 787-792.
219. Lories, R. J. Primed for inflammation: entheses-resident T cells / R. J. Lories, I. B. McInnes // *Nature medicine*. — 2012. — Vol. 18. — No 7. — P. 1018-1019.
220. Lu, M. C. Higher risk of incident ankylosing spondylitis in patients with uveitis: a secondary cohort analysis of a nationwide, population-based health claims database / M. C. Lu [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2017. — Vol. 46. — No 6. — P. 468-473.

221. Lynde, C. W. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C. W. Lynde [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2014. — Vol. 71. — No 1. — P. 141–150.

222. Machado, P. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype / P. Machado [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No 6. — P. 1104-1107.

223. Maes, B. D. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study / B. D. Maes [et al.] // *Kidney international*. — 2004. — Vol. 65. — No 5. — P. 1842–1849.

224. Mallory, T. B. Case records of the Massachusetts General Hospital / T. B. Mallory [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1936. — Vol. 214. — No 11. — P. 690-698.

225. Manno, C. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy / C. Manno [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. — 2009. — Vol. 24. — No 12. — P. 3694–3701.

226. Marinoni, B. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications / B. Marinoni [et al.] // *Autoimmunity highlights*. — 2014. — Vol. 5. — No 1. — P. 9–19.

227. Martin, T. M. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease / T. M. Martin [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 1. — P. 269–274.

228. Martin, T. M. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies / T. M. Martin, J. R. Smith, J. T. Rosenbaum // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2002. — Vol. 14. — No 4. — P. 337-341.

229. Martin, T. M. Genetics of uveitis / T. M. Martin, D. E. Kurz, J. T. Rosenbaum // *Ophthalmology clinics of North America*. — 2003. — Vol. 16. — No 4. — P. 555-565.

230. Martinez-Gonzalez, O. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives / O. Martinez-Gonzalez [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 7. — P. 644–647.

231. Mathews, J. D. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial / J. D. Mathews [et al.]// *The British journal of ophthalmology*. — 1969. — Vol. 53. — No 5. — P. 327–330.

232. Matsuki, T. Involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the development of T cell-dependent aortitis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice / T. Matsuki [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — No 9. — P. 1323-1331.

233. Matzkies, F. G. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study / F. G. Matzkies [et al.]// *Arthritis research and therapy*. — 2012. — Vol. 14. — No 6. — P. R261.

234. McCarthy, E. T. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide / E. T. McCarthy [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 1998. — Vol. 9. — No 3. — P. 433–438.

235. McGonagle, D. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites / D. McGonagle [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2001. — Vol. 28. — No 10. — P. 2155-2159.

236. McGuigan, L. S. Significant of non-pathogenic cross reactive bowel flora in patients with ankylosing spondylitis / L.S . McGuigan [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1986. — Vol. 45. — No 7. — P. 566-571.

237. Mei, Y. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis / Y. Mei [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2011. — Vol. 30. — No 2. — P. 269-273.

238. Mekinian, A. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasuarteritis: French multicentre study / A. Mekinian [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51. — No 5. — P. 882-886.

239. Miller, R. J. H. Inflammatory aortic aneurysm in a young patient with ankylosing spondylitis / R. J. H. Miller [et al.] // *Journal of vascular surgery*. — 2017. — Vol. 66. — No 2. — P. 600-604.
240. Moe, O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management / O. W. Moe // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — No 9507. — P. 333–344.
241. Moll, J.M. Rheumatology in clinical practice / J.M. Moll. —Oxford: Blackwell Scientific, 1987. — 764 p.
242. Momeni, M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis [electronic resource] / M. Momeni, N. Taylor, M. Tehrani // *International Journal of Rheumatology: site*. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2011/728471/>.
243. Møller, P. Ankylosing spondylitis is part of multifactorial syndrome: Hereditary Multifocal Relapsing Inflammation (HEMRI) /P. Møller, K. Berg // *Clinical genetics*. — 1984. — Vol. 26. — No 3. — P. 187-194.
244. Møller, P. HLA antigens, psoriasis and acute anterior uveitis in Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis) / P. Møller, O. Vinje, K. Berg // *Clinical genetics*. — 1982. — Vol. 21. — No 3. — P. 215-221.
245. Morris, G. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome / G. Morris [et al.] // *Current pharmaceutical design*. — 2016. — Vol. 22. — No 40. — P. 6058-6075.
246. Moschos, M. Subclinical macular edema detected by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in HLA-B27 positive anterior uveitis / M. Moschos // *Medical hypothesis, discovery and innovation ophthalmology journal*. — 2014.— Vol. 3. — No 4. — P. 123–126.
247. Mucientes, A. Specific association of IL17A genetic variants with panuveitis / A. Mucientes [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. — 2015. — Vol. 99. — No 4. — P. 566-570.
248. Mundwiler, M. L. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study / M. L. Mundwiler [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11. — No 6. — P. R177.

249. Muñoz-Fernández, S. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis / S. Muñoz-Fernández [et al.] // *Eye (London)*. — 2009. — Vol. 23. — No 5. — P. 1130-1133.
250. Muñoz-Fernández, S. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period / S. Muñoz-Fernández [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2003. — Vol. 30. — No 6. — P. 1277-1957.
251. Nossent, J. The influence of ERAP1 gene variants on clinical phenotype in ankylosing spondylitis / J. Nossent, S. Johnsen, G. Bakland // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2016. — Vol. 45. — No 6. — P. 474-479.
252. Noto, L.M. Consumption of *Lactobacillus casei* fermented milk prevents *Salmonella* reactive arthritis by modulating IL-23/IL-17 expression / L.M. Noto [et al.] // *PLoS one*. — 2013. — Vol. 8. — No 12. — P. e82588.
253. Novaro, G. M. Spondyloarthropathy-associated aortitis and massive thickening of the aortic-mitral curtain: diagnosis by echocardiography / G. M. Novaro, T. Erim, S. L. Pinski // *Cardiology*. — 2006. — Vol. 106. — No 2. — P. 98-101.
254. Oh, B. L. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study from 2002 to 2013 / B. L. Oh [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2018. — Vol. 20. — No 1. — P. 22.
255. Orchard, T. R. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease / T. R. Orchard [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2009. — Vol. 29. — No 2. — P. 193-197.
256. O'Rourke, M. Effect of anterior uveitis and previously undiagnosed spondyloarthritis: results from the DUET Cohort / M. O'Rourke [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2017. — Vol. 44. — No 9. — P. 1347-1354.
257. Ou, Y. Anthrax toxin receptor 2 gene (ANTXR2) rs4333130 is associated with ankylosing spondylitis / Y. Ou // *International journal of clinical and experimental medicine*. — 2015. — Vol. 8. — No 5. — P. 7679-7683.



258. Palazzi, C. Aortic involvement in ankylosing spondylitis / C. Palazzi [et al.]// *Clinical and experimental rheumatology*.— 2008. — Vol. 26. — No 3. — Suppl 49. — P. S131-134.
259. Palazzi, C. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis / C. Palazzi [et al.]// *Joint Bone Spine*. — 2011. — Vol. 78. — No 5. — P. 451-455.
260. Palm, O. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study) / O. Palm [et al.] // *The Journal of rheumatology*.— 2002. — Vol. 29. — No 3. — P. 511-515.
261. Parham, C. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R / C.Parham [et al.]//*The Journal of immunology*. — 2002. — Vol. 168. — No 11. — P. 5699-5708.
262. Park, S.-H. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study / S.-H. Park [et al.] // *Journal of cardiovascular ultrasound*. — 2012. — Vol. 20. — No 1. — P. 30-36.
263. Pasadhika, S. Azathioprine for ocular inflammatory diseases / S. Pasadhika [et al.] // *American journal of ophthalmology*. — 2009. — Vol. 148. — No 4. — P. 500–509.
264. Pathanapitoon, K. HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the University Referral Centre in North Thailand: clinical presentation and visual prognosis / K. Pathanapitoon [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. — 2006. — Vol. 90. — No 12. — P. 1448–1450.
265. Pato, E. Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDAI)/ E.Pato [et al.] // *Rheumatology international*.— 2017. — Vol. 37. — No 4. — P. 647–656.
266. Peeters, A. Relation of microscopic haematuria in ankylosing spondylitis to circulating IgA containing immune complexes / A. Peeters [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 1988. — Vol. 47. — No 8. — P. 645-647.
267. Pozzi, C. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial / C. Pozzi [et al.] // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — No 9156. — P. 883–887.

268. Przepiera-Bedzak, H. Activity of the disease and selected echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis / H.Przepiera-Bezak [et al.] // Polski merkuriusz lekarski. — 2006. — Vol. 20. — No 117. — P. 296-298.

269. Przepiera-Bedzak, H. Extra-articular symptoms in constellation with selected serum cytokines and disease activity in spondyloarthritis [electronic resource] / H. Przepiera-Będzak, K. Fischer, M. Brzosko // Mediators of Inflammation: site. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/7617954/>.

270. Raffeiner, B. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept [electronic resource] / B. Raffeiner[et al.] // Case Reports in Medicine: site. — URL:<https://www.hindawi.com/journals/crim/2014/471319/>.

271. Rahman, P. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis / P. Rahman [et al.] // Arthritis and rheumatism.— 2008. — Vol. 58. — No 4. — P. 1020-1025.

272. Rashid, T. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via cross-reactivity or molecular mimicry[electronic resource] / T. Rashid, A. Ebringer // Autoimmune Diseases:site. — URL:<https://www.hindawi.com/journals/ad/2012/539282/>.

273. Rashid, T. Detection of Klebsiella antibodies and HLA-B27 allelotypes could be used in the early diagnosis of ankylosing spondylitis with a potential for the use of “low starch diet” in the treatment/ T. Rashid, A. Ebringer // Current Rheumatology Reviews. — Vol. 8. — No 2.— P. 109–119.

274. Rashid, T. Gut-mediated and HLA-B27-associated arthritis: an emphasis on ankylosing spondylitis and Crohn’s disease with a proposal for the use of new treatment/ T. Rashid, A. Ebringer // Discovery Medicine. — 2011. — Vol. 12. — No 64. — P. 187–194.

275. Rashid, T. The link between ankylosing spondylitis, Crohn’s disease, Klebsiella, and starch consumption /T. Rashid, C. Wilson, A. Ebringer //Clinical and Developmental Immunology. — 2013.— P. 872632.

276. Reddy, M. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2R alpha expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275 /M. Reddy [et al.] // Cellular immunology. — 2007. — Vol. 247. — No 1. — P. 1-11.

277. Reveille, J. D. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009 / J. D.Reveille [et al.] // Arthritis and rheumatism.—2012. — Vol. 64. — No 5. — P. 1407-1411.

278. Rícarová, R. HLA typing in endogenous uveitis / R. Rícarová, P. Těšínský, P. Salfický // Ceskoslovenská oftalmologie. —1993. — Vol. 49. — No 4. — P. 240–245.

279. Richette, P. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain / P. Richette [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2013. — Vol. 72. — No 4. — P. 566–571.

280. Ritchlin, C. T. Mechanisms of TNF- $\alpha$  and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis / C. T. Ritchlin [et al.] // The Journal of clinical investigation. — 2003. — Vol. 111. — No 6. — P. 821–831.

281. Rivera-Civico, F. HLA-B27+ anterior uveitis with or without associated spondyloarthritis: clinical and immunological features / F. Rivera-Civico [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 1999. — Vol. 58. — No 11. — P. 721-722.

282. Robinson, P. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis /P. Robinson [et al.] // Arthritis and rheumatism.—2015. — Vol. 67. — No 1. — P. 140-151.

283. Robinson, P. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis /P. Robinson [et al.] // Genes and immunity.— 2016. — Vol. 17. — No 1. — P. 46-51.

284. Rodriguez, A. Posterior segment ocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis / A. Rodriguez [et al.] // Ophthalmology. — 1994. — Vol. 101. — No 7. — P. 1267-1274.

285. Rodrigues, C. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian

Registry of Spondyloarthritis / C. Rodrigues [et al.] // Revista brasileira de reumatologia. — 2012. — Vol. 52. — No 3 — P. 375-383.

286. Rodrigues, I. An investigation into the relationship between anti-Helicobacter pylori and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with axial spondyloarthritis and Crohn disease / I. Rodrigues [et al.] // Rheumatology international. — 2015. — Vol. 35. — No 2. — P. 359–366.

287. Roldan, C. A. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis /C. A. Roldan [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 1998. — Vol. 32. — No 5. — P. 1397-1404.

288. Rosenbaum, J. T. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies / J. T. Rosenbaum //Rheumatic disease clinics of North America. — 1992. — Vol. 18. — No 1. — P. 143-151.

289. Rosenbaum, J. T. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis / J. T. Rosenbaum// The Journal of rheumatology. — 1989. — Vol. 16. — No 6. — P. 792-796.

290. Rosenbaum, J. T. New developments in uveitis associated with HLA B27 / J. T. Rosenbaum // Current opinion in rheumatology.—2017.— Vol. 29. — No 4. — P. 298-303.

291. Rosenbaum, J. T. The eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis / J. T. Rosenbaum, H. L. Rosenzweig // Nature reviews. Rheumatology. — 2012. — Vol. 8. — No 5. — P. 249–250.

292. Rosenbaum, J.T. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? / J. T. Rosenbaum, M. J. Asquith // Current rheumatology reports. — 2016. — Vol. 18. — No 10. — P. 62.

293. Rosenbaum, J.T. Why HLA-B27? My thirty-year quest / J. T. Rosenbaum // Investigative ophthalmology and visual science. — 2011.— Vol. 52. — No 10. — P. 7712–7715.

294. Rudwaleit, M. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label

study / M. Rudwaleit [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 5. — P. 696-701.

295. Rudwaleit, M. Ankylosing spondylitis and bowel disease /M. Rudwaleit, D. Baeten [et al.] // *Best practice and research. Clinical rheumatology*. — 2006. — Vol. 20. — No 3. — P. 451-471.

296. Rudwaleit, M. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis / M. Rudwaleit [et al.] // *Arthritis care and research (Hoboken)*. — 2016. — Vol. 68. — No 6. — P. 838-844.

297. Rudwaleit, M. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) / M. Rudwaleit [et al.] // *Arthritis and rheumatism*.— 2009. — Vol. 60. — No 3. — P. 717-727.

298. Sachdeva, A. Orbital inflammatory disease: unusual presentation of enthesitis in an HLA-B27 spondyloarthropathy /A. Sachdeva, N. Kramer, E. D. Rosenstein // *Ocular immunology and inflammation*. —2012. — Vol. 20. — No 6. — P. 468-470.

299. Saint-Marcoux, B. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France / B. Saint Marcoux, M. De Bandt // *Joint Bone Spine*. — 2006. — Vol. 73. — No 6. — P. 710–713.

300. Sakellariou, G. T. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy / G. T. Sakellariou, P. Vounotrypidis, C. Berberidis // *Clinical rheumatology*. — 2007. — Vol. 26. — No 7. — P. 1132–1133.

301. Samia, B. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis / B. Samia [et al.] // *Néphrologie et thérapeutique*. — 2012. — Vol. 8. — No 4. — P. 220-225.

302. Samson, C. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients / C. Samson [et al.] // *Ophthalmology*. — 2001. — Vol. 108. — No 6. — P. 1134–1139.

303. Santos, G. Induction of HLA-B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells / G. Santos [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2008. — Vol. 10. — No 4. — P. R100.

304. Santos Lacomba, M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis / M. Santos Lacomba [et al.] // *Ophthalmic research*. — 2001. — Vol. 33. — No 5. — P. 251–255.
305. Schäkel, K. Pathogenesis of psoriasis / K. Schäkel, M. P. Schön, K. Ghoreschi // *Hautarzt*. — 2016. — Vol. 67. — No 6. — P. 422-431.
306. Shaker, O. G. The role of interleukin-12 in the pathogenesis of psoriasis / O. G. Shaker [et al.] // *Clinical Biochemistry*. — 2006. — Vol. 39. — No 2. — P. 119-125.
307. Schittenhelm, R. B. Revisiting the arthritogenic peptide theory: quantitative not qualitative changes in the peptide repertoire of HLA-B27 allotypes / R. B. Schittenhelm [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 67. — No 3. — P. 702-713.
308. Schmeling, H. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis / H. Schmeling, G. Horneff // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005. — Vol. 44. — No 8. — P. 1008-1011.
309. Sieper, J. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials / J. Sieper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — No 1. — P. 226–229.
310. Sieper, J. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2002. — Vol. 61. — Suppl 3. — P. 8–18.
311. Sieper, J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society(ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — Suppl 2. — P. ii1–44.
312. Skroza, N. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases / N. Skroza [et al.] // *BioMed research international*. — 2013.— P. 983902.
313. Soares, M. F. An update on pathology of IgA nephropathy / M. F. Soares // *Brazilian Journal of Nephrology*. — 2016. — Vol. 38. — No 4. — P. 435-440.
314. Spencer, D. Ankylosing spondylitis — the role of HLA-B27 homozygosity / D. G. Spencer, H. M. Hick, W. C. Dick // *Tissue Antigens*. — 1979. — Vol. 14. — No 5. — P. 379-384.

315. Spiera, R. F. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA) / R. F. Spiera [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2001. — Vol. 19. — No 5. — P. 495–501
316. Stoll, M. L. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis / M. L. Stoll [et al.] // *Clinical immunology*. — 2015. — Vol. 159. — No 2. — P. 134–142.
317. Stolwijk, C. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / C. Stolwijk [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No 1. — P. 65-73.
318. Strobel, E. Renal Diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports / E. Strobel, E. Fritschka // *Clinical rheumatology*. — 1998. — Vol. 17. — No 6. — P. 524-530.
319. Su, S. S. Association of Interleukin-23 receptor gene single nucleotide polymorphisms with ankylosing spondylitis / S. S. Su [et al.] // *Annals of clinical and laboratory science*. — 2016. — Vol. 46. — No 5. — P. 470-473.
320. Sullivan, J. S. Cross-reacting bacterial determinants in ankylosing spondylitis / J. S. Sullivan [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1988. — Vol. 85. — No 6A. — P. 54-55.
321. Szeto, C. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria / C. Szeto [et al.] // *The American journal of medicine*. — 2001. — Vol. 110. — No 6. — P. 434–437.
322. Taban, M. Etanercept-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature / M. Taban [et al.] // *Ocular immunology and inflammation*. — 2006. — Vol. 14. — No 3. — P. 145-150.
323. Takase, K. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis / K. Takase [et al.] // *Rheumatology international*. — 2011. — Vol. 31. — No 2. — P. 243-245.
324. Taurog, J. D. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis / J. D. Taurog // *The Journal of rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No 12. — P. 2606-2616.

325. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No 8. — P. 2665-2673.
326. Thjodleifsson, B. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a genealogic study in Iceland / B. Thjodleifsson [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2007. — Vol. 56. — No 8. — P. 2633-2639.
327. Tian, P. Antidiabetic (type 2) effects of *Lactobacillus* G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota / P. Tian [et al.] // *Food and function*. — 2016. — Vol. 7. — No 9. — P. 3789–3797.
328. Tlaskalová-Hogenová, H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases / H. Tlaskalová-Hogenová [et al.] // *Immunology letters*. — 2004. — Vol. 93. — No 2. — P. 97–108.
329. Tomana, M. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies / M. Tomana [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1999. — Vol. 104. — No 1. — P. 73-81.
330. Tran T. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP / T. Tran [et al.] // *Journal of Immunology*. — 2004. — Vol. 172. — No 8. — P. 5110–5119.
331. Tromp, G. Genetic linkage of familial granulomatosis, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16 / G. Tromp [et al.] // *American journal of human genetics*. — 1996. — Vol. 59. — No 5. — P. 1097-1107.
332. Tufan, A. Aortitis in a patient with psoriatic arthritis / A. Tufan [et al.] // *Modern rheumatology*. — 2012. — Vol. 22. — No 5. — P. 774-777.
333. Turkcapar, N. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease / N. Turkcapar [et al.] // *Rheumatology international*. — 2006. — Vol. 26. — No 7. — P. 663-668.
334. Uy, H. S. HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema / H. S. Uy, W. G. Christen, C. S. Foster // *Ocular immunology and inflammation*. — 2001. — Vol. 9. — No 3. — P. 177-183.



335. van Denderen, J. C. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis / J. C. van Denderen [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2014. — Vol. 41. — No 9. — P. 1843-1848.

336. Vander Cruyssen, B. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 8. — P. 1072–1077.

337. Van der Heijde, D. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis / D. Van der Heijde [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 6. — P. 905-908.

338. Van der Heijde, D. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis / D. Van der Heijde [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017.— Vol.76. — No 6.—P.978-991.

339. Van der Heijde, D. How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured?/ D. Van der Heijde,R. Landewé, S. van der Linden // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 7. —P. 1979–1985.

340. Van der Linden, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria / S. van der Linden, H. A. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis and rheumatism*. — 1984. — Vol. 27. — No 4. — P. 361-368.

341. Van der Linden, S. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? / S. van der Linden, H. A. Valkenburg, A.C ats // *British journal of rheumatology*. — 1983. — Vol. 22. — No 4. — Suppl 2. — P. 146-147.

342. Vandooren, B. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis / B. Vandooren [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No 4. — P. 966–975.

343. Van Praet, L. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model / L. Van Praet [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — No 3. —P. 414-417.

344. Victor, F. C. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis / F. C. Victor, A. B. Gottlieb, A. Menter // *Clinics in dermatology*. — 2003. — Vol. 21. — No 5. — P. 392-327.

345. Victor, F. C. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of / F. C. Victor, A. B. Gottlieb // *Journal of drugs in dermatology*. — 2002. — Vol. 1. — No 3. — P. 264-275.

346. Voulgari, P. V. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease / P. V. Voulgari // *Annals of gastroenterology*. — 2011. — Vol. 24. — No 3. — P. 173-180.

347. Wall, B. Increased incidence of recurrent hematuria in ankylosing spondylitis: a possible association with IgA nephropathy / B. A. Wall, C. A. Agudelo, E. J. Pisko // *Rheumatology international*. — 1984. — Vol. 4. — No1. — P. 27-29.

348. Wallis, D. Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study / D. Wallis [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2013. — Vol. 15. — No 5. — P. R166.

349. Wang, X. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis / X. Wang [et al.] // *Rheumatology international*. — 2009. — Vol. 29. — No 11. — P. 1343-1347.

350. Ward, M. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: Relic or niche medication? / M. Ward // *Arthritis and Rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 6. — P. 1472-1474.

351. Welsh, J. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera / J. Welsh [et al.] // *British journal of experimental pathology*. — 1980. — Vol. 61. — No 1. — P. 85-91.

352. Wordsworth, P. Arthritis and inflammatory bowel disease / P. Wordsworth // *Current rheumatology reports*. — 2000. — Vol. 2. — No 2. — P. 87-88.

353. Wright, V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis / V. Wright // *Clinical orthopaedics and related research*. — 1979. — Vol. 143. — P.8-14.

354. Wright, V. Aspects of ankylosing spondylitis / V. Wright // *British journal of rheumatology*. — 1991. — Vol. 30. — No 1. — P. 1-2.
355. Wright, V. Seronegative polyarthritis / V. Wright, M.H. Moll. — Amsterdam ; New York: Elsevier Scientific Pub. Co., 1976. — 488 p.
356. Yang, L. A possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis / L. Yang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. — 2016. — Vol. 17. — No 12. — P. 2126.
357. Yang, P. Z. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis / P. Z. Yang [et al.] // *Chinese journal of ophthalmology*. — 2005. — Vol. 41. — No6. — P. 515-518.
358. Yang, P. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort / P. Yang [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. — 2018. — Vol. 102. — No 2. — P. 215–219.
359. Yazgan, S. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis / S. Yazgan [et al.] // *International ophthalmology*. — 2017. — Vol. 37. — No 1. — P. 139-145.
360. Yen, J. Acute anterior uveitis as a risk factor of ankylosing spondylitis / J. Yen [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. — 2017. — Vol. 14. — No 1. — P. 107.
361. Zarco, P. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study / P. Zarco [et al.] // *Reumatología clínica*. — 2015. — Vol. 11. — No 2. — P. 83–89.
362. Zeidler, H. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress / H. Zeidler, B. Amor // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 1. — P. 1-3.
363. Zhai, J. Immunogenetic study in Chinese population with ankylosing spondylitis: are there specific genes recently disclosed? / J. Zhai [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. — 2013. — P. 419357.

364. Zhang, J. A comparative study of IgA nephropathy secondary to ankylosing spondylitis and primary IgA nephropathy / J. Zhang, F. Huang, J. Zhang // Chinese journal of ophthalmology. — 2015. — Vol. 54. — No 12. — P. 1032-1036.

365. Zhong, Q. Interleukin-23 secreted by activated macrophages drives DT cell production of interleukin-17 to aggravate secondary injury after intracerebral hemorrhage / Q. Zhong [et al.] // Journal of the American Heart Association. — 2016. — Vol. 5. — No 10. — P. e004340.

366. Zierhut, M. Classification of Uveitis — Current Guidelines / M. Zierhut, C. Deuter, P. I. Murray // European Ophthalmic Review. — 2007. — P. 77-78.

367. Zou, J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis / J. Zou [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2005. — Vol. 64. — No5. — P. 722–729.

### **Электронные ресурсы**

368. Опрос при поражении глаз при болезни Бехтерева. — URL: <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScbPVsKl67LqG8RonWP1EJulEv7-Rwbwae9T6NW55415Ulc1w/viewform>.

369. ASAS: site. — URL: <https://www.asas-group.org>.

**ПРИЛОЖЕНИЯ***Приложение 1***ОПРОСНИК О ПОРАЖЕНИИ ГЛАЗ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ  
С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ [368]**

\* Обязательно

Имеется ли у Вас подтвержденный диагноз «Болезнь Бехтерева/анкилозирующий спондилит/спондилоартрит?»\*

- Да
- Нет

Ощущали ли Вы когда-нибудь неприятные симптомы в глазах?\*

Можно выбрать несколько вариантов ответа

- Покраснение глаз
- Боль в глазах
- Помутнение перед глазами
- Нет

Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение зрения?\*

- Да
- Нет

Приходилось ли Вам обращаться к врачу-офтальмологу в связи с воспалением глаз?\*

- Да
- Нет

Если Вы сталкивались с воспалением глаз, уточните сколько раз это случилось?

Мой ответ

Если Вы сталкивались с воспалением глаз, уточните, сколько раз это случилось за последний год?

Мой ответ

Ставили ли Вам когда-либо диагноз «увеит»? \*

- Да
- Нет

Если Вам ставили диагноз «увеит», то какой врач ставил диагноз? \*

Можно выбрать несколько вариантов ответов или предложить свой

- Ревматолог
- Офтальмолог (окулист)

Другое:

Обязательный вопрос

Если Вам ставили диагноз «увеит», то в каком лечебном учреждении?\*

- Государственная клиника
- Коммерческая клиника

Если Вам ставили диагноз «увеит», то какая терапия назначалась?

- Капли
- Внутриглазные инъекции
- Таблетки
- Общие противовоспалительные препараты (гормоны или НПВП)

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Паспортные данные							
Ф. И. О.							
Дата рождения							
Адрес							
Телефон							
№ а/к							
Семейный анамнез							
Анкилозирующий спондилит							
Псориаз							
Воспалительное заболевание кишечника							
Увеит							
Клинические проявления АС							
Возраст начала							
Синдесмофиты		в поясничном отделе	в грудном отделе	в шейном отделе			
Сacroiliит		1-2 стадии	3-4 стадии				
Коксит							
Периферический артрит		коленные	голеностопные	стопы			
		плечевые	локтевые	л/зап и кисти			
Энтезит							
BASDAI							
BASFI							
Лихорадка							
Лабораторные данные							
Гемоглобин	Лейкоциты	СОЭ	СРБ	креатинин	мочевина	IgA	СКФ
Генетика (HLA)							
Локус А			Локус В			Локус С	
Анализ мочи							
Удельный вес		Белок	Эритроциты	Лейкоциты	Цилиндры		



## УВЕИТ

Начало увеита	Возраст 1-й атаки		До АС		1-10 лет АС		После 10 лет АС		
Число обострений									
К моменту первого визита									
Со времени последнего визита									
Локализация	Передний		Задний		Параспланит		Панувеит		
	односторонний			двусторонний			OD-OS		
Инъекция	Конъюнктивальная			Перикорнеальная			Смешанная		
Роговица	Преципитаты			Лентовидная дегенерация					
Клетки в передней камере	Нет (до 5)	Слабая реакция (5-10)		Умеренная (11-20)		Выраженная (21-50)		Макс (более 50)	
Гипопион				<b>Гифема</b>					
Радужка	Гиперемия			Отек			Узелки		
Повышение давления			<b>Синехии</b>		Передние		Задние	Бомбаж радужки	
Катаракта	OD			OS					
Стекловидное тело	Клеточная реакция								
	Нет (0)		Слабая		Средняя		Высокая	Экссудат	
	Геморрагии			Отслойка			Деструкция		
Хориоидея и сетчатка	Инфильтраты	Экссудат	Отек		Отслойка		Рубцы	Периваскулит	
	Кистовидный отек макулы		Неоваскуляризация			Геморрагии		Окклюзия сосудов	
Зрительный нерв	Гиперемия		Отек			Неоваскуляризация		Атрофия	
Слепота	OD			OS					

**ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА**

<b>ЧДД</b>	<b>ЧСС</b>	<b>АДД</b>	<b>АДС</b>

<b>ЭКГ</b>						
<b>ЧСС</b>	<b>АВ-блокада</b>	<b>БЛНПГ</b>	<b>Экстрасистолы</b>	<b>Фибрилляция предсердий</b>	<b>Другие нарушения</b>	<b>ЭКС</b>

<b>ЭхоКГ</b>	
Утолщение/дилатация аорты	
Утолщение аортального клапана	
Утолщение митрального клапана	
Субаортальное «гребневидное утолщение»	
Аортальная регургитация	
Митральная регургитация	
Протезирование клапана аортального митрального	
Перикардит	

**ВЗК**

	<b>Болезнь Крона</b>	<b>Язвенный колит</b>
Число обострений в год		
Осложнения		
НВИ		

**ПСОРИАЗ**

<b>BSA</b>		
<b>PASI</b>		

**НЕФРИТ**

<b>ХБП, стадия</b>	
--------------------	--

**ЛЕЧЕНИЕ**

Препарат	Доза	Начало	Окончание
НПВП:			
Глюкокортикоиды			
Сульфасалазин			
Метотрексат			
Циклоспорин А			
Инфликсимаб			
Адалимумаб			
Этанерцепт			
Голимумаб			
Другие препараты			

**ОПРОСНИК ДЛЯ ПАЦИЕНТА С УВЕИТОМ  
С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ СПОНДИЛОАРТРИТА**

1. Есть ли у Вас какие-либо жалобы на боли или скованность в спине?
  - да
  - нет
  
2. Если да, то:
  - боль усиливается в ночное время и под утро
    - да
    - нет
  - боль уменьшается после физических упражнений
    - да
    - нет
  
3. Отмечали ли Вы когда-нибудь боль в области
  - ягодиц
  - паховой области
  - пяточных костей
  - ахилловых сухожилий
  - ребер и передней грудной стенки
  
4. Отмечались ли у Вас когда-либо
  - высыпания на коже
  - беспричинные эпизоды боли в животе и жидкого стула
  - резь при мочеиспускании

- выделения из мочеиспускательного канала
  - изъязвления во рту и области половых органов
5. Болели ли Вы в прошлом
- острыми кишечными инфекциями
  - гонореей
  - хламидийной инфекцией
  - другими инфекциями, передающимися половым путем
6. Встречались ли у Ваших кровных родственников
- псориаз
  - воспалительное заболевание кишечника
  - хронические заболевания суставов и позвоночника
  - воспалительные заболевания глаз

## ОЦЕНКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ УВЕИТА

**Таблица 4.1.** Критерии воспалительной активности увеита (SUN)<sup>1</sup>, разработанные Международной группой по изучению увеита (IUSG<sup>2</sup>) [366, 168]

Клеточная реакция в передней камере (в поле щелевой лампы 1×1 мм)		Помутнение влаги передней камеры глаза		Помутнение стекловидного тела		
Степень	Число клеток в передней камере	Степень	Описание	Степень	Определение	Клинические проявления
0	<1	0	Нет	0	Нет	Нет
0.5	+1–5	1+	Слабое	1	Минимальное	Задний полюс виден отчетливо
1+	6–15	2+	Умеренное (радужка и хрусталик ясно визуализируются)	2	Слабое	Задний полюс за легким флером
2+	16–25	3+	Выраженное (радужка и хрусталик визуализируются с трудом)	3	Умеренное	Задний полюс за выраженным флером
3+	26–50	4+	Интенсивное (фибринозно-пластическое воспаление)	4	Выраженное	Задний полюс с трудом различим
4+	>50			5	Тяжелое	Глазное дно не визуализируется

<sup>1</sup> SUN — Standardization of Uveitis Nomenclature.

<sup>2</sup> IUSG — International Uveitis Study Group.

**Таблица 4.2.** Суммарная оценка активности увеита

<b>Терминология</b>	<b>Определение</b>
Неактивный	Клеточная реакция — 0
Нарастание активности	Двукратное возрастание степени воспаления (клеток в передней камере, помутнения стекловидного тела) или переход от степени 3+ к 4+
Снижение активности	Двукратное уменьшение степени воспаления (клеток в передней камере, помутнения стекловидного тела) или уменьшение до степени 0
Ремиссия	Отсутствие активности в течение более 3 мес. после полного прекращения лечения

**Таблица 4.3.** Индекс воспалительной активности увеита (UVEDAI)<sup>3</sup> [265]

<b>Домены оценки активности</b>	<b>Счет</b>
<b>1. Клеточная реакция в передней камере глаза</b>	
0	0,00
1+	-1,41
2+	-0,72
3+	1,09
4+	3,33
<b>2. Помутнение стекловидного тела</b>	
Нет	0,00
Умеренное (1–2+)	0,38
Выраженное (3–4+)	1,37
<b>3. Макулярный отек</b>	
<315µm	0,00
>315 µm	1,28
<b>4. Муфтообразный периваскулит сетчатки</b>	
Нет	0,00
Есть	1,49
<b>5. Оценка активности увеита пациентом по ВАШ<sup>4</sup></b>	0,21×ВАШ
<b>6. Количество хориоидальных или ретинальных очагов</b>	
0	0,00
1–5	0,69
≥6	1,61
<b>7. Папиллит</b>	
Нет	0,00
Есть	1,40

<sup>3</sup> UVEDAI — UVEitis Disease Activity Index; индекс UVEDAI вычисляется путем сложения значений каждого домена. Активность увеита определяется следующим образом: ≤1 × 05: низкая; от 1×06 до ≤4×86: умеренная; ≥4×87: высокая.

<sup>4</sup> ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ  
КИШЕЧНИКА, ПСОРИАЗА, НЕФРИТА**

**1. Индекс тяжести ВЗК (Harvey — Bradshaw Index) [157]**

1. Общая оценка самочувствия

- Очень хорошее (0)
- Слегка хуже обычного (1)
- Плохое (2)
- Очень плохое (3)
- Ужасное (4)

2. Боль в животе

- Нет (0)
- Слабая (1)
- Умеренная (2)
- Сильная (3)

3. Частота жидкого или размягченного стула в день

4. Инфильтрат брюшной полости

- Нет (0)
- Сомнительный (1)
- Определенный (2)



- Определенный и болезненный (3)

#### 5. Осложнения (1 балл за каждое осложнение)

- Нет
- Артралгии
- Увеит
- Узловатая эритема
- Афты
- Гангренозная пиодермия
- Анальная трещина
- Фистула
- Абсцесс

## 2. Индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) [134]

При подсчете индекса PASI принимается во внимание выраженность эритемы, индурации кожи, шелушение эпителия и площадь псориатических высыпаний (таблицы 5.1, 5.2). В зависимости от выраженности этих параметров и площади поражения выставляется определенный балл для головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Площадь псориатического поражения кожи определяют в процентах из расчета: на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище — 3,3%, на руках — 5%, на ногах — 2,5%.

**Таблица 5.1.** Индекс площади поражения и тяжести псориаза (PASI)

Балл	0	1	2	3	4	5	6
Эритема	Отсутствует	Легкое	Умеренное	Тяжелое	Оченьтяжелое		
Инфильтрация							
Шелушение							
Площадь (%)	0	<10	10-30	30-50	50-70	70-90	>90

**Таблица 5.2.** Оценка выраженности индукции

Высота бляшки (мм)	Счет	Определение
0,00	0	Отсутствие
0,25	1	Слабая
0,50	2	Умеренная
1,00	3	Выраженная
1,25	4	Максимальная

Выраженность эритемы, инфильтрации, шелушения определяется отдельно для каждого параметра в баллах от 0 до 4 (0 — отсутствие псориаза, 1 — минимальная выраженность, 2 — умеренная, 3 — значительная, 4 — максимальная), а площадь псориатических высыпаний — от 0 до 6, при этом сумма баллов тяжести псориаза умножается на площадь поражения, выраженную также в баллах, и умножается на коэффициент, который для головы (Г) составляет 0,1, туловища (Т) — 0,3, верхних конечностей (ВК) — 0,2, нижних конечностей (НК) — 0,4.

Формула подсчета индекса PASI:

$$\text{PASI} = 0,1(\text{Г}) + 0,3(\text{Т}) + 0,2(\text{ВК}) + 0,4(\text{НК})$$

Уменьшение индекса PASI на 75% и более (PASI 75) свидетельствует об очень хорошем эффекте применяемого метода лечения.

Общую площадь псориатических высыпаний на коже (Body Surface Area — BSA, %) определяют исходя из того, что 1 ладонь пациента соответствует 1% площади тела.

При оценке тяжести псориаза учитывают так называемое правило десяти, при этом площадь поражения кожного покрова (BSA) составляет не менее 10%, индекс PASI — 10 баллов.

#### **4. Критерии диагноза и стратификация стадий ХБП [80, 184]**

Диагноз ХБП устанавливается на основании следующих критериев:

- 1) выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 мес.;
- 2) наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- 3) снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение 3 и более мес., вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

**Таблица 5.3. Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ**

	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
Стратификация по СКФ, описание и границы, (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	C1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60-89
	C3a	Умеренно сниженная	45-59
	C3b	Существенно сниженная	30-44
	C4	Резко сниженная	15-29
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15