

На правах рукописи

ЧЕРЕНЦОВА

Ирина Александровна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ**

Специальность 14.01.22 – Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в краевом государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края

Научный руководитель: **Оттева Эльвира Николаевна**, доктор медицинских наук

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

Годзенко Алла Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского».

Защита состоится 19 апреля 2019 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д. 001.018.01, при ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

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

Автореферат разослан

г. Москва

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинский наук

И.С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. Последнее десятилетие характеризуется сменой парадигм в отношении анкилозирующего спондилита (АС), чему способствовало появление новых методов диагностики и лечения данного заболевания.

По заболеваемости болезни костно-мышечной системы находятся на третьем месте после патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. АС занимает второе место по выявляемости среди ревматических заболеваний после ревматоидного артрита. По данным последних статистических материалов, заболеваемость анкилозирующим спондилитом увеличилась на 32,2% с 2011 по 2014 годы [Балабанова, 2016].

В соответствии с результатами отечественной и зарубежной статистики постановка диагноза запаздывает на 7-10 лет [Эрдес, 2009; Rudwaleit, 2004]. К этому приводит ряд причин, одними из которых являются особенности клинической картины в начале заболевания, недостаточная осведомленность врачей первичного звена и смежных специальностей, а также трудности диагностики на ранних этапах развития заболевания [Дубинина, 2009; Rudwaleit, 2005]. Применение Нью-Йоркских критериев 1984 г. не позволяет своевременно устанавливать диагноз, так как рентгенологически явный сакроилиит может появляться через 5-10 и более лет [Мау, 1988].

В 2009 году Международной рабочей группой ASAS (Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group) по изучению АС были предложены классификационные критерии аксиального спондилоартрита и воспалительной боли в спине. Преимущество новых критериев состоит в возможности ранней диагностики АС, до развития структурных изменений при рентгенологическом исследовании позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [Rudwaleit, 2009; Sieper, 2009]. В 2013 г. отечественными учеными был опубликован проект рабочей классификации АС, куда включена нерентгенологическая стадия АС (Нр-аксСпА). Нерентгенологическая стадия – это отсутствие достоверных

рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, но имеется явный сакроилиит по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [Эрдес, 2013].

Выявление пациентов на ранней нерентгенологической стадии позволит расширить окно терапевтических возможностей и начать своевременное патогенетическое лечение, что улучшит качество и продолжительность жизни пациентов АС.

Цель исследования: изучить клинические проявления и особенности течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита, возможности ранней диагностики заболевания.

Задачи исследования:

1. На основе анализа клинико-инструментальных показателей дать характеристику течения анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае.

2. Сравнить клинико-функциональный статус больных развернутой и поздней стадий АС и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

3. Оценить в динамике влияние непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов на клинико-лабораторные показатели, индекс активности, функциональный статус больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом и анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания.

4. Сопоставить результаты, полученные при использовании магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования при оценке изменений в крестцово-подвздошных суставах у пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

Научная новизна. Впервые в Хабаровском крае проведено комплексное клинико-инструментальное обследование когорты больных анкилозирующим спондилитом развернутой и поздней стадиями заболевания. Заболевание диагностируется поздно, в среднем через 11,6 лет от первых признаков болезни, активность анкилозирующего спондилита и функциональные нарушения соответствуют умеренной степени. Коксит и поражение сердечно-сосудистой

системы встречались в 28,6% и 1,7% случаев соответственно, энтезиты выявлены у половины больных (54,6%). Признаки стойкой нетрудоспособности наблюдались у 20,1% больных.

В работе показано, что течение нерентгенологического аксиального спондилоартрита по сравнению с анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии болезни сопровождается меньшей активностью заболевания, лучшим функциональным статусом, небольшим числом внеаксиальных проявлений.

Одну треть заболевших АС составляют женщины, среди них отмечается более высокая активность и большее количество энтезитов, в сравнении с мужчинами независимо от стадии заболевания.

Непрерывный прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение года позволил пациентам нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом достичь низкой клинико-лабораторной активности заболевания, а больным анкилозирующим спондилитом снизить показатели BASDAI и BASFI до уровня средних значений.

Внедрение метода ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов позволило выявить признаки сакроилиита у больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, что проявлялось в наличие выпота в зоне крестцово-подвздошных суставов, утолщении задних крестцово-подвздошных связок, повышении васкуляризации окружающих мягких тканей, наличие диастолического компонента, повышения индексов сосудистого сопротивления. Выявлена высокая корреляционная связь между наличием остейта на магнитно-резонансной томографии и показателями кровотока при ультразвуковом исследовании ($R=0,71$).

Практическая значимость исследования. Представлены данные о течении АС в Хабаровском крае.

Выделена совокупность наиболее значимых клинических признаков нерентгенологического аксиального спондилоартрита, что позволяет терапевтам, неврологам, врачам общей практики своевременно направлять

больного на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза, подбора терапии. В таком случае выявляемость анкилозирующего спондилита на ранней стадии заболевания повысится, что значительно улучшит прогноз болезни.

Непрерывная терапия НПВП приводит к быстрому снижению активности заболевания и восстановлению функционального статуса больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. При длительном приеме препаратов показано проведение мониторинга безопасности лечения.

Представлено теоретическое обоснование применения УЗИ крестцово-подвздошных сочленений. Обнаружение ультразвуковых признаков воспаления в крестцово-подвздошных суставах является показанием для проведения МРТ исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Диагноз анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае устанавливается через 11,6 лет от начала заболевания, течение болезни относительно благоприятное, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1.

2. У больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом отмечается умеренный болевой синдром, низкий процент увеитов, умеренная степень активности заболевания и хороший функциональный статус.

3. Влияние непрерывной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами на показатели клинико-лабораторной активности и функционального статуса зависит от стадии анкилозирующего спондилита.

4. Метод ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов выявляет признаки активного сакроилиита на стадии нерентгенологического аксиального спондилоартрита.

Вклад автора в проведенное исследование. Автором проведен самостоятельный поиск литературы согласно исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем были сформулированы цели и задачи исследования, разработан план диссертационной работы. Непосредственно автором осуществлялось включение больных в исследование в соответствии с

критериями включения-исключения. Обследование больных проводилось в соответствии со стандартом оказания помощи больным анкилозирующим спондилитом. Автор осуществляла ведение и динамическое наблюдение 153 больных анкилозирующим спондилитом в стационаре и далее на амбулаторном этапе в течение 12 месяцев. Все полученные данные были внесены в электронную базу с последующим клинико-статистическим анализом материала. В процессе работы автор освоила и самостоятельно применила методы оценки активности и функционального статуса больных анкилозирующим спондилитом, была разработана специальная электронная база данных, анкеты для больных. За время исследования освоила работу статистических программ Statistical10.0 и SPSS 16.0. Полученные данные самостоятельно обобщены, проанализированы и обсуждены. Основные результаты исследования были отражены в научных публикациях и докладах, в которых автор принимала непосредственное участие. Показатели были сопоставлены с данными литературы по представленной проблеме. На основании итоговых результатов сформулированы выводы, практические рекомендации, которые внедрены в обучающие программы для врачей первичного звена – терапевтов, врачей общей практики, неврологов, к кому в первую очередь обращаются пациенты с болью в спине и суставах.

Внедрение результатов в практику. Основные результаты исследования внедрены и применяются в работе ревматологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. С.И. Сергеева» и поликлиник города Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре для ранней диагностики и лечения пациентов анкилозирующим спондилитом. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для курсантов КГБУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 3 статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерством образования РФ для публикаций

основных результатов диссертационных исследований, материалы российских конференций – 2, зарубежных конференций – 1.

Апробация результатов работы. Основные результаты диссертации докладывались на научно-практической конференции «Дальневосточная ревматология XXI века» (Хабаровск, 2011), VI съезде ревматологов России (Москва, 2013), на XVIII краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов (Хабаровск, 2016), X международном конгрессе по спондилоартритам (Gent, Belgium, 2016) (постерная сессия), V форуме ревматологов Дальнего Востока (Владивосток, 2018).

Тема одобрена на заседании локального этического комитета краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края (протокол №07 от 12.09.2013).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы, собственные данные), обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, состоящего из отечественных и иностранных источников (69 отечественных, 214 иностранных), иллюстрирована 27 таблицами, 20 рисунками и 3 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

За период с 2010 по 2014 годы на базе ревматологического центра (заведующая центром – д.м.н. Эльвира Николаевна Оттева) краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.И. Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края (и.о. главного врача – Сергей Александрович Теряев) выполнено проспективное сравнительное наблюдательное исследование. Было включено 153 больных. Наблюдение пациентов проводилось в течение года. Больные поступали в ревматологическое отделение в плановом порядке для динамического наблюдения, дообследования и коррекции терапии по направлению ревматолога поликлиники.

Первую группу составили больные с развернутой и поздней стадиями болезни (n=119, средний возраст $36,5 \pm 0,8$ лет), вторую – Нр-аксСпА (n=34, средний возраст $27,0 \pm 1,2$ лет). Общая клиническая характеристика представлена в таблице 1.

В целом среди двух групп доминировали мужчины и аксиальное поражение. У большинства пациентов выявлен HLA-B₂₇ антиген.

Таблица 1 – Общая характеристика больных двух групп, n (%)

Показатели	I группа (n=119)	II группа (n=34)
Мужчины	82 (68,9)	24 (70,6)
Женщины	37 (31,1)	10 (29,4)
HLA-B ₂₇	102 (85,7)	30(88,2)
Аксиальное поражение	64 (53,8)	22(64,7)
С периферическим артритом	55 (46,2)	12 (35,3)

Возраст начала заболевания в обеих группах пришелся на период до 30 лет (рисунок 1).

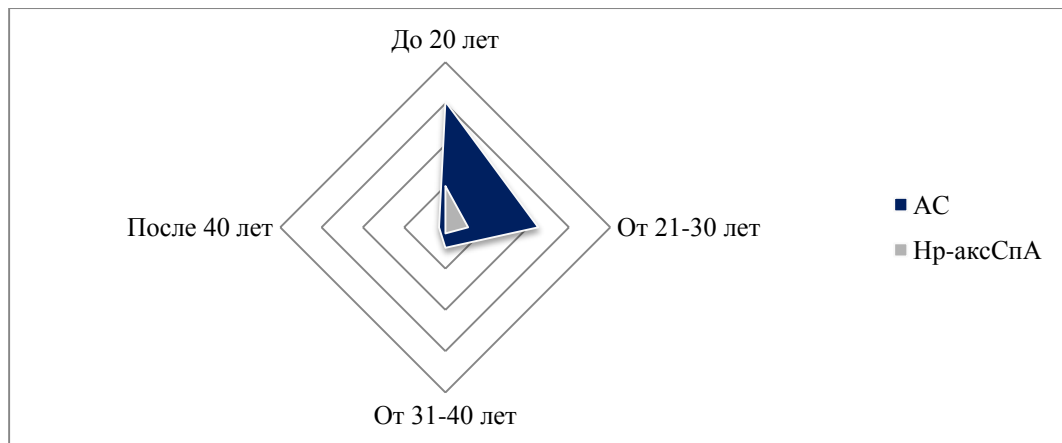


Рисунок 1 - Возраст начала заболевания среди пациентов АС и Hr-аксСпА

Критерии включения больных в группу АС: диагноз АС, установленный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.; пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку клинических данных.

Критерии исключения больных группы АС: инвалиды I группы; беременность; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения пациентов в группу Hr-аксСпА: диагноз Hr-аксСпА, соответствующий критериями ASAS для аксиального спондилоартрита (длительность болей в спине ≥ 3 месяцев у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) 2009 года первого варианта при обязательном наличии сакроилиита по данным МРТ крестцово-подвздошных суставов; пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку клинических данных; отсутствие достоверных признаков сакроилиита на рентгенограмме костей таза.

Критерии исключения пациентов группы Hr-аксСпА: инвалиды I группы; беременность; пациенты, имеющие псориаз, воспалительные заболевания кишечника, хламидийную инфекцию; отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено этическим комитетом краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края (протокол № 07 от 12.09.2013). Все больные подписали информированное

согласие пациента на участие в исследование и обработку персональных данных.

Для диагностики характера боли применялись классификационные критерии воспалительной боли экспертов ASAS 2009 г. [Sieper, 2009]. У пациентов с воспалительной болью в спине, не имеющих изменений на рентгенограмме костей таза в крестцово-подвздошных суставах, для постановки диагноза использовались критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (длительность болей в спине ≥ 3 мес у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) [Rudwaleit, 2009]. Для постановки диагноза был выбран первый вариант, где основным условием явилось наличие сакроилиита на МРТ. Энтезиты в данном случае учитывались не только в области пяточных костей, а все области входящие в валидированный индекс энтезисов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

В формулировке диагноза использовался проект рабочей классификации AC, разработанный российской группой экспертов по изучению спондилоартритов [Эрдес, 2013].

Для определения активности заболевания использовался индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [Garrett, 1994]. Индекс активности включал 6 вопросов с оценкой по десятибалльной шкале. Результат от 0 до 2,0 расценивался как низкая активность, от 2,1 до 4,0- средняя, 4,1 и более - высокая. Выраженность боли в спине и суставах, оценивалась пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 принималось за отсутствие боли, а 100 мм рассматривалось как максимальная интенсивность боли.

Оценка функциональной активности выполнялась по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [Calin, 1994], который состоял из 10 вопросов, вычислялось среднее значение всех ответов. Результат от 0 до 4,0 расценивался как невыраженные нарушения функциональной активности, 4,1 и более как тяжелые нарушения функции позвоночника.

Для объективной оценки подвижности в позвоночнике и тазобедренных суставах применялся метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [Jenkinson, 1994], который оценивался по 3-х балльной шкале. Индекс BASMI включал измерение показателей: боковое

сгибание в поясничном отделе, ротация в шейном отделе позвоночника, сгибание в пояснице (Модифицированный тест Шобера), расстояние между лодыжками, расстояние козелок – стена. Каждому конкретному значению показателя присваивался балл от 0 до 2. Индекс BASMI представлял собой сумму всех баллов, максимальное значение которого было 10 баллов. Более высокий показатель соответствовал более выраженному ограничению подвижности.

Оценка энтезитов проводилась по 13 областям, входящим в валидированный индекс энтезисов MASES [Heuft-Dorenbosch, 2003], куда включены: 1-ые, 7-ые костохондральные сочленения, задне-верхние и передне-верхние ости подвздошных костей, гребни подвздошных костей, остистый отросток пятого поясничного позвонка, места прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям.

При осмотре уточнялись: возраст пациента, возраст дебюта заболевания, первые признаки болезни: боль в спине, артрит, дактилит, энтезит, увеит, аортит; факторы, провоцирующие начало заболевания; возраст первого обращения; специалист, к которому пациент впервые обратился за помощью; диагноз при первом визите; временной период, через который выставлен диагноз от начала первых симптомов болезни; длительность заболевания от начала первых проявлений болезни до момента включения в исследование.

Лабораторный и инструментальный объем обследования включал: СОЭ (скорость оседания эритроцитов), ревматоидный фактор, HLA-B₂₇ антиген, обзорный снимок костей таза. Рентгенологическая стадия сакроилиита оценивалась по Kellgren–Lowrence (1957) с пояснениями по P. Venett [Bennett, 1968].

Подбор лечения проводился как минимум тремя оригинальными препаратами, в полной суточной дозе и с длительностью непрерывного приема одного лекарства не менее двух недель. Препаратами первой линии были – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При неэффективности НПВП в течение трех месяцев (BASDAI \geq 4,1) пациент планировался на программное лечение биологическими препаратами. Пациентам с внеаксиальными проявлениями дополнительно назначались

сульфаниламиды, антиметаболиты или иммунодепрессанты.

Всем пациентам второй группы (n=34) было выполнено МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме T2 с подавлением жира (T2 Fat saturation) или T2 STIR. Сакроилиит считался достоверным при наличии одной зоны костномозгового отека на двух последовательных срезах или нескольких зон воспалительного отека на одном срезе.

Для оценки состояния крестцово-подвздошных суставов больным Нр-аксСпА также выполнялось УЗИ на аппаратах Logiq E9 (GE Healthcare, США) с использованием высокочастотного линейного датчика (6–15 МГц) и конвексного широкополосного датчика (1,8–5,0 МГц) и Aplio 500 (TOSHIBA, Япония) с использованием высокочастотного линейного датчика (10–15 МГц), конвексного широкополосного датчика (2,5–5,0 МГц). Оценивалось наличие выпота в зоне крестцово-подвздошных суставов, толщина задних крестцово-подвздошных связок, качественные и количественные показатели кровотока в сосудах в зоне сочленений с использованием цветового и энергетического доплеровского картирования.

Статистическая обработка. Статистическая обработка полученного материала выполнялась с использованием пакета программ MSOffice, Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Проводилась группировка полученных при исследовании данных, вычисление относительных показателей, средней арифметической и их ошибок, критерия достоверности Стьюдента (t-критерий). При статистическом анализе использовались параметрические и непараметрические методы оценки, метод углового преобразования Фишера, однофакторный и элементы многофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения показателей нескольких независимых групп рассчитывался критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи признаков применен коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты собственных исследований

Характеристика пациентов группы анкилозирующего спондилита. В

группу АС было отнесено 119 человек. Среди пациентов преобладали мужчины - 68,9% (82 чел.), женщин было 37 чел. (31,1%). Средний возраст больных АС составил $36,5 \pm 0,8$ лет, средний возраст начала заболевания - $21,5 \pm 0,5$ лет. Длительность заболевания у пациентов АС была $14,7 \pm 0,7$ лет, диагноз выставлен в среднем через $11,6 \pm 0,6$ лет. На момент включения в исследование инвалидность имели 24 (20,1%) больных.

На момент осмотра воспалительную боль в спине имели 94 (78,9%) больных. У 54 (45,4%) наблюдаемых отмечался артрит периферических суставов. В большей части случаев отмечался олигоартрит – 29 чел. (53,7%), в меньшем числе наблюдений выявлен полиартрит – 15 чел. (27,8%) и моноартрит – 10 (18,5%). Дактилит пальцев стоп присутствовал у 4 (3,4%) человек, коксит у 34 пациентов (28,6%), энтезиты у 65 (54,4%). Аортит диагностирован у 2 (1,7%) больных, одного мужчины и одной женщины с длительностью болезни более 5 и 10 лет. Данным пациентам был проведен полный перечень обследования для исключения других причин поражения аортального клапана.

Дебют заболевания чаще характеризовался появлением воспалительной боли в спине и области ягодиц – 61,3% (73 чел.), из них в 85,0% (62 чел.) случаев АС начинался с поясничного отдела позвоночника. Вторыми по частоте клиническими признаками АС были боли в суставах (35 чел., 29,4%) из которых чаще отмечалось поражение тазобедренных суставов - 15 чел. (42,8%). Начало АС с внеаксиальных проявлений таких, как дактилит, диагностировался в 4,2% (5 чел.), увеит – в 3,4% (4 чел.), энтезиты – 1,7% случаев (2 чел.).

В целом по группе выявлена умеренная активность заболевания (индекс BASDAI $4,0 \pm 0,1$). Боль по ВАШ была $40,6 \pm 1,6$ мм. При распределении по степеням активности по индексу BASDAI, у большинства пациентов при первом осмотре была выявлена высокая активность - 51,3% (61), умеренная – 26,0% (31), низкая – 22,7% (27). Показатель BASFI в целом по группе оказался невысоким - $3,3 \pm 0,2$, что соответствовало умеренному ограничению функциональной активности. Индекс BASMI составил $1,9 \pm 0,1$ баллов. Большинство пациентов имели повышенный уровень СОЭ - 85 чел. (71,4%), среднее значение показателя составило - $25,5 \pm 1,3$ мм/час.

Диагноз выставлен позднее больным с аксиальным поражением в сравнении с имеющими периферический артрит ($12,7 \pm 1,0$ и $10,3 \pm 0,6$ соответственно, $p > 0,05$). Уровень СОЭ был незначительно выше у лиц с периферическим артритом ($26,7 \pm 2,0$ мм/час против $24,5 \pm 1,4$ мм/час при аксиальном поражении, $p > 0,05$). Значения индексов BASDAI и BASFI достоверно были выше у пациентов с наличием периферического артрита ($4,6 \pm 0,2$; $3,4 \pm 0,3$ и $3,7 \pm 0,3$; $2,8 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,05$). Индекс BASMI наоборот преобладал у пациентов с поражением только аксиального скелета ($1,7 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,1$ соответственно, $p > 0,05$). Индекс MASES доминировал у пациентов с наличием периферического артрита ($2,3 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$).

Из внескелетных проявлений чаще всего выявлялся увеит (26 чел., 22,7%), который преобладал у пациентов с аксиальным поражением (16 чел., 59,3%) при наличии положительного HLA-B₂₇ (15 чел., 55,6%). Уровень СОЭ у пациентов с увеитом составил $25,1 \pm 3,8$ мм/час, 95% ДИ 17,6-32,7, в сравнении с больными без увеита $21,3 \pm 1,8$ мм/час, 95% ДИ 17,7-24,8 ($p > 0,05$).

Сравнение мужчин и женщин анкилозирующим спондилитом. При анализе мужчин и женщин АС на развернутой и поздней стадии болезни было выявлено, что средний возраст между ними не различался ($36,6 \pm 1,0$ лет и $36,2 \pm 1,2$ лет соответственно, $p > 0,05$). Среди мужчин чаще выявлялось аксиальное поражение АС (48 чел., 58,5%), среди женщин периферический артрит (21 чел., 56,7%). HLA-B₂₇ выявлен у 71 мужчины (86,6%) и 31 женщины (83,8%). Уровень СОЭ был несколько выше у мужчин – $26,2 \pm 1,7$ мм/час, чем у женщин – $23,9 \pm 1,4$ мм/час ($p > 0,05$). Отягощенная наследственность по первой линии родства отмечена у 20,7% (17 чел.) мужчин и 37,8% (14 чел.) женщин ($p < 0,05$). У женщин значительно чаще выявлялась высокая активность (64,9%) и преобладало среднее значение индекса активности BASDAI ($4,8 \pm 0,3$ и $3,6 \pm 0,2$ у мужчин соответственно, $p < 0,01$). Средний уровень боли по ВАШ был незначительно выше у женщин ($48,1 \pm 3,5$ мм), чем у мужчин ($37,3 \pm 1,8$ мм) ($p > 0,05$). Среднее значение индекса BASFI у женщин составило $3,6 \pm 0,4$, у мужчин – $3,2 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). У женщин достоверно чаще выявлялись энтезиты

($3,0 \pm 0,4$ против мужчин $1,9 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Увеит перенесли 32,4% (12 чел.) женщин и 17,0% (14 чел.) мужчин ($p > 0,05$). Среди женщин достоверно лучше были такие показатели, как козелок-стена ($11,9 \pm 0,7$ см и $14,7 \pm 0,3$ см у мужчин соответственно, $p < 0,001$) и сгибание в пояснице (модифицированный тест Шобера) ($3,8 \pm 0,2$ см и $3,1 \pm 0,1$ см у мужчин соответственно, $p < 0,001$). Средний показатель индекса BASMI у женщин был немного лучше ($1,6 \pm 0,3$) в сравнении с мужчинами ($2,2 \pm 0,2$) ($p > 0,05$).

Лечение и наблюдение пациентов анкилозирующим спондилитом в течение года. В лечении всем больным АС назначались НПВП. Пациенты принимали НПВП в полной суточной дозе в непрерывном режиме. Выбор препарата осуществлялся с учетом индивидуальной чувствительности и переносимости, а также наличия сопутствующей патологии.

Наиболее часто используемыми препаратами были индометацин и мелоксикам (рисунок 2).

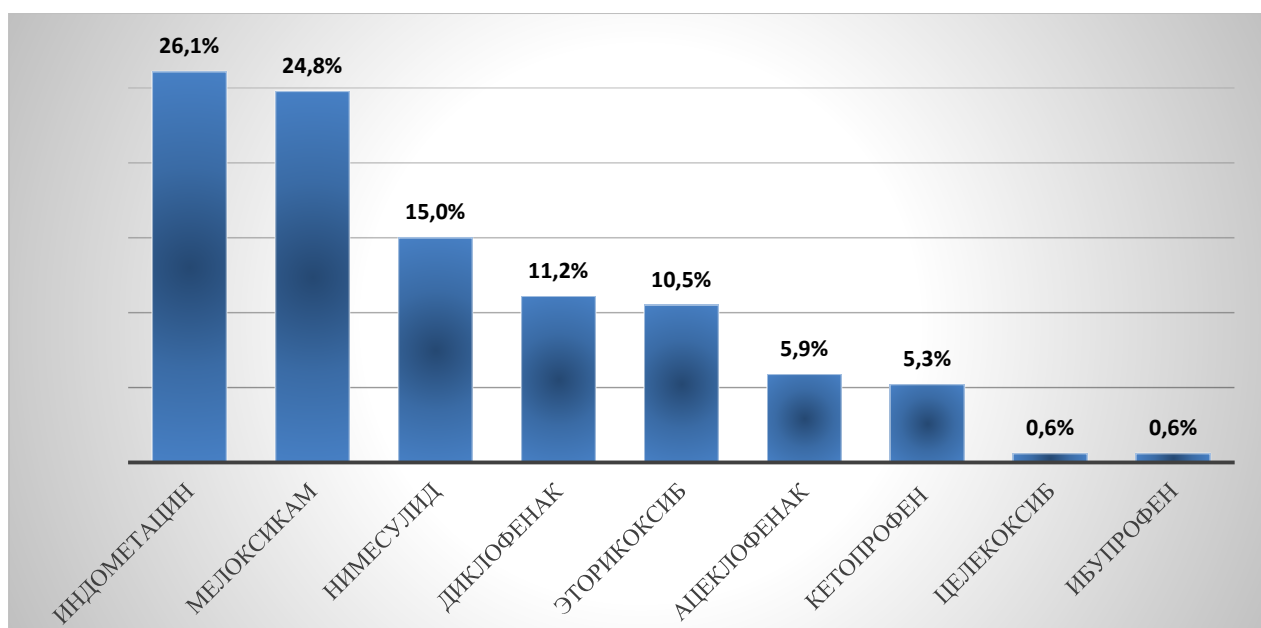


Рисунок 2 - НПВП, применяемые пациентами АС

Пациентам с вовлечением в процесс периферических суставов дополнительно назначались базисные противовоспалительные препараты. Препаратом первой линии был сульфасалазин. В начале лечения сульфасалазин был применен 54 пациентам (45,4%), у 17 человек через 3 месяца в связи с

сохранением артрита был назначен метотрексат 10-15 мг/неделю, двое из которых были переведены на лефлуномид 20 мг/сутки по причине непереносимости метотрексата.

Показатель BASDAI у больных АС через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $2,9 \pm 0,1$; $2,2 \pm 0,1$; $2,3 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$). Индекс BASFI через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $2,3 \pm 0,2$; $1,7 \pm 0,1$; $1,9 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

В течение года 16 (13,4%) пациентам АС в связи с сохраняющейся высокой активностью на фоне приема НПВП были назначены ГИБП. Среди них инфликсимаб был назначен 11 больным, адалимумаб – 4, этанерцепт – 1.

Характеристика пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. За время исследования было отобрано 34 пациента с клиническими признаками АС в виде наличия воспалительной боли в спине и внеаксиальных проявлений, средний возраст $27,0 \pm 1,2$ лет. По половому признаку преобладали мужчины 24 (70,6%), длительность заболевания не превышала 5 лет. Диагноз выставлен в среднем через $3,3 \pm 0,4$ года. Соответствие по выявляемости признаков спондилоартрита, согласно критериям ASAS 2009 г. представлено на рисунке 3. Самым частым клиническим признаком была воспалительная боль в спине – 29 человек (85,3%). У большинства пациентов выявлен положительный HLA-B₂₇ антиген (88,2%). Все пациенты отметили уменьшение болей после приема НПВП, что составило 100,0% (34 человека). В среднем у одного пациента имелось по пять признаков.

Наименее значимыми явились такие критерии, как дактилит (2 чел.), увеит (6 чел.), артрит (12 чел.), спондилоартропатия у родственников первой линии родства (9 чел.) и повышение уровня СРБ (12 чел.), выявляемость которых не превышала 50,0%.

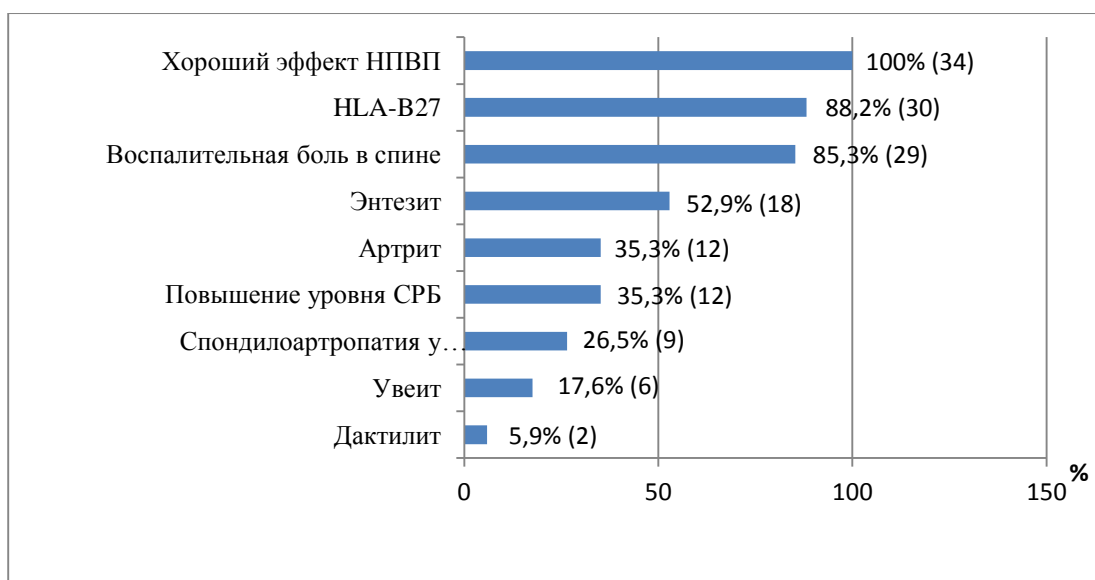


Рисунок 3 - Соответствие признаков спондилоартрита критериям ASAS 2009 г. для аксиального спондилоартрита пациентов Нр-аксСпА

Большинство респондентов отметили начало заболевания с воспалительной боли в спине – 23 чел. (67,6%) в том числе с пояснично-крестцового отдела позвоночника и области ягодиц – 18 чел. (78,3%). Вторым по частоте в дебюте болезни был коксит (6 чел., 17,6%). По структуре первичного диагноза показатели данной группы не отличались от основной когорты. Ведущей нозологией также был «остеохондроз позвоночника» - 23 чел. (67,6%). Уровень СОЭ во второй группе, в среднем, составил $21,8 \pm 2,1$ мм/час.

При проведении рентгенографии костей таза у 28 (82,4%) человек изменений выявлено не было, у 6 (17,6%) человек была отмечена нечеткость контуров в крестцово-подвздошных сочленениях, что было расценено как сомнительный результат. По МРТ отек костного мозга в нескольких срезах крестцово-подвздошных сочленений был диагностирован в 100,0% случаев, что подтверждало наличие сакроилиита.

Количество энтезитов по индексу MASES было у больных Нр-аксСпА – 18 (52,9%), MASES $1,8 \pm 0,2$, энтезит пяточных областей был выявлен только у 11,8 % (4 чел.).

Аксиальное поражение среди больных Нр-аксСпА выявлялось чаще -

64,7% (22 чел.), периферический артрит диагностирован у 35,3% (12 чел.). Среднее значение индекса BASDAI данной группы составило $3,4 \pm 0,2$, что соответствовало умеренной активности. Показатель 4,1 и более выявлен у 14 больных (41,2%). По индексу BASFI у всех пациентов Нр-аксСпА выявлены незначительные нарушения функциональной активности ($1,6 \pm 0,2$). Индекс BASMI в среднем составил $0,5 \pm 0,1$ баллов. Боль по ВАШ в целом по группе составила $31,6 \pm 2,4$ мм. Увеит перенесли 6 (17,6%) пациентов.

Сравнение мужчин и женщин нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. Средний возраст преобладал у женщин Нр-аксСпА ($29,7 \pm 2,4$), в сравнении с мужчинами Нр-аксСпА ($25,8 \pm 1,3$, $p > 0,05$), у них также отмечена большая длительность заболевания и срок постановки диагноза ($4,2 \pm 1,0$; $4,2 \pm 1,0$ и $3,9 \pm 0,7$; $2,9 \pm 0,4$ соответственно, $p > 0,05$). HLA-B₂₇ выявлен у 22 мужчин (91,7%) и 8 женщин (80,0%). СОЭ преобладало у мужчин Нр-аксСпА: $23,8 \pm 2,6$ мм/час и $17,2 \pm 3,7$ мм/час у женщин ($p > 0,05$). У мужчин и женщин Нр-аксСпА с равной частотой встречалось аксиальное поражение (70,8% и 70,0%, $p > 0,05$). По уровням BASDAI, BASFI, BASMI получены сопоставимые результаты ($p > 0,05$ во всех случаях), но в тоже время среди женщин Нр-аксСпА доминировала высокая активность заболевания по BASDAI в сравнении с мужчинами (60,0% и 33,3% соответственно, $p > 0,05$). Энтезиты значимо преобладали у женщин ($3,8 \pm 0,6$, у мужчин $1,0 \pm 0,2$, $p < 0,01$). Увеит диагностирован у 8,3% мужчин, и ни у одной женщины Нр-аксСпА.

Лечение и наблюдение пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом в течение года. В течение года пациента принимали НПВП в непрерывном режиме. 14 (41,2%) пациентов получали эторикокиб, 8 (23,5%) – диклофенак, 7 (20,6%) – нимесулид, 5 (14,7%) – мелоксикам.

Показатель индекса активности заболевания BASDAI у пациентов Нр-аксСпА в течение года через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $1,3 \pm 0,1$; $0,3 \pm 0,07$; $0,2 \pm 0,05$ и $0,1 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Данные индекса BASFI в течение года среди пациентов Нр-аксСпА также характеризовались положительной динамикой (через 3, 6, 9, 12 месяцев – $0,5 \pm 0,08$; $0,2 \pm 0,06$; $0,3 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,07$ ($p < 0,05$)).

Ультразвуковое исследование крестцово-подвздошных суставов у пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

Параллельно с МРТ крестцово-подвздошных суставов всем пациентам Нр-аксСпА было выполнено УЗИ крестцово-подвздошных сочленений (таблица 2).

Таблица 2 –УЗИ изменения, выявленные у пациентов Нр-аксСпА (n=34)

Показатели УЗИ	N	%
Выпот в зоне крестцово-подвздошных суставов	22	64,7
Утолщение задних крестцово-подвздошных связок	31	91,2
Повышение васкуляризации окружающих мягких тканей	25	73,5
Диастолический компонент	31	91,2

Выпот в зоне крестцово-подвздошных сочленений отмечался у 22 пациентов (64,7%). Задние крестцово-подвздошные связки лоцировались в виде фибриллярных структур повышенной эхогенности между задней поверхностью подвздошной кости и крестцом, толщиной в среднем $2,7 \pm 0,5$ мм (1,7-3,7). Увеличение толщины связок более 2,0 мм было отмечено у 31 пациентов (91,2%). Повышение васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов было выявлено в 73,5%. Систолическая скорость кровотока в среднем составила $19,1 \pm 3,8$ см/с (6-60). Среднее значение индекса резистентности (RI) в артериальных сосудах в зоне сочленений у обследованных пациентов составило $0,6 \pm 0,1$ (0,4-1,0). Отсутствие диастолической составляющей отмечалось у 3 (8,8%) больных, в остальных случаях было выявлено наличие диастолического компонента.

Определялась обратная корреляционная связь средней силы между значением RI и степенью выраженности васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов ($R = - 0,46$; $p = 0,007$). При сопоставлении полученных данных с результатами МРТ была отмечена высокая корреляция ($R = 0,71$) (рисунок 4).

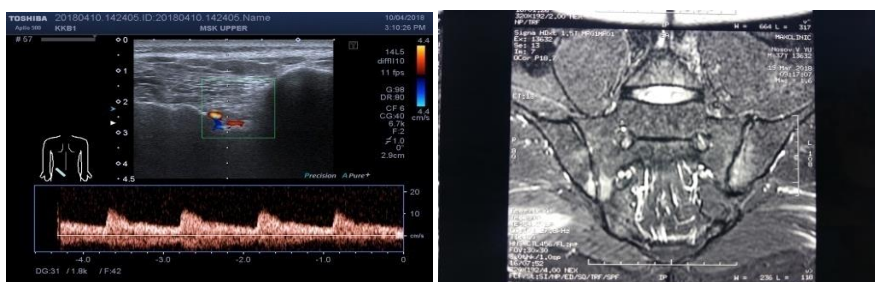


Рисунок 4 - Пациент Н., 37 лет, УЗИ (слева) и МРТ (справа) режим T2 Fat Sat крестцово-подвздошных суставов, двусторонний сакроилиит (собственное наблюдение)

ВЫВОДЫ

1. Диагноз анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае, несмотря на классический дебют и клиническую картину заболевания, выставляется поздно, в среднем, через $11,6 \pm 0,6$ лет. Среди больных АС отмечается умеренная степень активности заболевания (BASDAI - $4,0 \pm 0,1$), невыраженное нарушение функционального статуса (BASFI - $3,3 \pm 0,2$), небольшая частота коксита (28,6%) и поражение сердечно-сосудистой системы (1,7%), признаки нетрудоспособности имеются у 20,1%.

2. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Среди женщин анкилозирующим спондилитом на развернутой и поздней стадии и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом выявляется высокая активность (BASDAI $\geq 4,1$) в 64,9% и 60,0% случаев и большее количество энтезитов - $3,0 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,6$ соответственно ($p < 0,01$), в сравнении с мужчинами.

3. Наличие периферического артрита значительно утяжеляет течение анкилозирующего спондилита, что проявляется более высокой активностью заболевания (показатель BASDAI у больных с периферическим вариантом $4,6 \pm 0,2$, в сравнении с аксиальной формой - $3,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), MASES $2,3 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,1$ соответственно, ($p < 0,05$)).

4. У больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом отмечается умеренная степень активности заболевания (BASDAI $3,4 \pm 0,2$), хороший функциональный статус (BASFI - $1,6 \pm 0,2$, BASMI - $0,5 \pm 0,1$), умеренный

болевым синдром (боль по ВАШ - $31,6 \pm 2,4$ мм), низкий процент увеитов (17,6%), что достоверно меньше, чем при анкилозирующем спондилите на развернутой и поздней стадии заболевания.

5. На фоне непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 12 месяцев показатель BASDAI снизился у больных АС с $4,0 \pm 0,1$ до $2,4 \pm 0,1$, Нр-аксСпА с $3,4 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,03$, BASFI у больных АС с $3,3 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,1$, Нр-аксСпА - с $1,6 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,07$, BASMI у больных АС с $1,9 \pm 0,1$ до $1,8 \pm 0,1$, Нр-аксСпА - с $0,5 \pm 0,1$ до $0,07 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Потребность в назначении ингибиторы ФНО α среди пациентов АС в течение года составила 13,4%.

6. Основными признаками сакроилиита при УЗИ крестцово-подвздошных суставов были: выпот в зоне крестцово-подвздошных суставов - 64,7%, утолщение задних крестцово-подвздошных связок - 91,2%, повышение васкуляризации окружающих мягких тканей - 73,5%, диастолический компонент - 91,2%. Определена обратная корреляционная связь средней силы между значением RI и степенью выраженности васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов ($R = -0,46$; $p = 0,007$)

7. Выявлена высокая корреляционная связь с остеоитом на МРТ и индексом резистентности при УЗИ у больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом ($R = 0,71$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основными признаками критериев ASAS для аксиального спондилоартрита (2009) при наличии остеоита на МРТ являются: воспалительная боль в спине, положительный HLA-B₂₇ антиген, энтезиты, на которые в первую очередь необходимо обращать внимание.

2. Лечение пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом необходимо начинать как можно раньше для быстрого подавления активности и восстановления функционального статуса.

3. Метод УЗИ может быть скрининговым этапом для отбора пациентов для МРТ исследования с целью диагностики сакроилиита.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

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

1. Клиническая характеристика больных анкилозирующим спондилитом в городе Хабаровске / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева, А.Б.Островский // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 3. - С. 14-16.

2. Сравнительная оценка пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева, А.Б. Островский // Научно–практическая ревматология – 2016. - Приложение. – С. 25-29.

3. Эффективность лечения анкилозирующего спондилита у пациентов на разных стадиях болезни / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева // Успехи современной науки и образования- 2016. - № 12(8). – С. 98-103.

Другие публикации

1. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева // Сборник тезисов VI съезда ревматологов России. – М., 2013. - С. 169.

2. Клиническая характеристика больных анкилозирующим спондилитом / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева // Сборник тезисов VI съезда ревматологов России. – М., 2013. - С. 168.

3. Новый взгляд на болезнь Бехтерева: обзор литературы/ И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2016. - № 1 (67). – С. 93-101.

4. Response to treatment with nonsteroidal anti inflammatory drugs in patients

with ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondyloarthritis /I. A. Cherentsova, E. N. Otteva // Tenth international congress on spondyloarthritides, September 15–17, 2016 Gent, Belgium // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2016. – Vol. 34. – P. 777.

ЧЕРЕНЦОВА

Ирина Александровна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____ . _____ . 2019.

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