

Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции

Петров А.В.¹, Фурсова В.А.²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым, Россия; ²КРУ КТМО «Университетская клиника», Симферополь, Крым, Россия
¹295006 Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ²295034 Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

¹S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia; ²Crimean University Clinic, Simferopol, Crimea, Russia
¹5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea 295006; ²69, Kievskaya St., Simferopol, Crimea 295034

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contact: Andrei Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 15.09.14

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется значительной вариабельностью скорости развития структурных изменений в позвоночнике и суставах. В настоящее время недостаточно изучены клинические и лабораторные предикторы прогрессирования недифференцированного аксиального спондилоартрита (СпА) в АС.

Цель — изучение клинических особенностей течения раннего аксиального СпА с учетом рентгенологических изменений крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов и позвоночника.

Материал и методы. Проведен анализ частоты различных клинических синдромов аксиального СпА у 162 больных. В исследование были включены пациенты в возрасте до 35 лет с длительностью заболевания от 2 до 5 лет, которым впервые выставлялся диагноз аксиального СпА по критериям ASAS 2009 г. при исключении псориатического и реактивного артрита и артрита, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных больных диагноз недифференцированного СпА был установлен в 52,5%, развернутой стадии АС — в 43,2%, а продвинутой стадии АС (при наличии синдесмофитов) — в 4,3% случаев. Частота периферического артрита (ПА) составила 38,3%, дактилита — 8,6%, энтезита — 28,4%, увеита — 4,9%. У больных с развернутой стадией АС уровень С-реактивного белка (СРБ) был выше (38,7 [22,3; 45,8]), а частота ПА — ниже (27%), чем при недифференцированном аксиальном СпА (14,4 [4,2; 18,6] мг/л и 48% соответственно; $p < 0,05$). У больных с продвинутой стадией АС чаще встречались энтезит (71,4%) и HLA-B27 (100%), чем при недифференцированном аксиальном СпА (31,4 и 78,8%) и развернутой стадии АС (22,3 и 81,4% соответственно; $p < 0,05$). Сужение щели тазобедренных суставов, наблюдавшееся при рентгенографии, сопровождалось повышением частоты энтезитов до 56,2% и HLA-B27 до 93,7% (у остальных больных — 24,6 и 79,5% соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Было установлено, что в качестве предикторов быстрого прогрессирования структурных изменений у больных с ранним аксиальным СпА могут рассматриваться высокий уровень СРБ, наличие энтезитов и HLA-B27.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; синдесмофиты; энтезит; HLA-B27.

Для ссылки: Петров АВ, Фурсова ВА. Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):139–142.

CLINICAL HETEROGENEITY OF EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: ANALYSIS OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN CRIMEA'S PATIENTS Petrov A.V.¹, Fursova V.A.²

Ankylosing spondylitis (AS) is characterized by considerable variation in the rate of development of structural changes in the vertebral column and joints. As of now, the clinical and laboratory predictors of progression of undifferentiated axial spondyloarthritis (SpA) to AS have not been adequately explored.

Objective: to study the clinical features of early axial SpA in view of radiographic changes in the sacroiliac and hip joints and spinal column.

Subjects and methods. The rate of different clinical syndromes of axial SpA was analyzed in 162 patients. The study included less than 35-year-old patients with a 2-to-5-year history of axial SpA that was first diagnosed according to the 2009 ASAS criteria, by excluding psoriatic and reactive arthritis and inflammatory bowel disease-related arthritis.

Results and discussion. The examinees were diagnosed with undifferentiated SpA (52.5%), advanced AS (43.2%), and late AS (in the presence of syndesmophytes) (4.3%). 38.3% of patients had peripheral arthritis (PA), 8.6% — dactylitis, 28.4% — enthesitis, and 4.9% — uveitis. The patients with advanced AS had higher C-reactive protein (CRP) levels (38.7 [22.3; 45.8]) and lower rates of PA (27%) than those with undifferentiated axial SpA (14.4 [4.2; 18.6] mg/l and 48%, respectively; $p < 0.05$). The patients with late AS had more commonly enthesitis (71.4%) and HLA-B27 (100%) than those with undifferentiated axial SpA (31.4 and 78.8%) and those with advanced AS (22.3 and 81.4%, respectively; $p < 0.05$). Radiographic narrowing of the hip joint space was accompanied by increases in the rate of enthesitis up to 56.2% and HLA-B27 up to 93.7% (the remaining patients exhibited 24.6 and 79.5% increases, respectively ($p < 0.05$)).

Conclusion. High CRP levels, presence of enthesitis and HLA-B27 may be regarded as predictors for rapid progression of structural changes in patients with early axial SpA.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; syndesmophytes; enthesitis; HLA-B27.

For reference: Petrov AV, Fursova VA. Clinical heterogeneity of early axial spondyloarthritis: Analysis of clinical and radiological findings in Crimea's patients. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):139–142.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-139-142>

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется прогрессированием деструктивных, фиброзных и кальцифицирующих изменений крестцово-подвздошных сочленений, позвоночного столба, связок и периферических суставов, приводящим к ранней инвалидизации многих больных [1]. Скорость развития структурных изменений значительно варьирует у разных пациентов, поэтому в начале заболевания обычно трудно прогнозировать вариант его течения [2]. На практике наблюдаются как случаи медленного, клинически стертого процесса, который в течение 10–15 лет может не приводить к развитию подтвержденного рентгенологически сакроилиита, так и быстро прогрессирующее течение с появлением первых синдесмофитов в первое десятилетие болезни [3, 4]. В то же время определенные по данным нескольких международных регистров маркеры неблагоприятного прогноза трансформации недифференцированного аксиального спондилоартрита (СпА) в АС, соответствующих Нью-Йоркским модифицированным критериям, ограничиваются небольшим кругом показателей, обычно включающим уровень С-реактивного белка (СРБ), наличие антигена гистосовместимости HLA-B27, курение и мужской пол [5–7]. Возможно, это связано с тем, что указанные регистры включают в себя большие, разнородные по нозологической принадлежности и возрасту группы больных с различной длительностью симптомов СпА.

Целью нашего исследования было изучение клинических особенностей течения недифференцированного аксиального СпА и АС в ранней стадии заболевания. Следует отметить, что исследование проводилось на крымской популяции, имеющей значительную генетическую разнородность, связанную с существующими различиями в национальном и этническом составе населения Крыма.

Материал и методы

В основу работы положен анализ клинических и рентгенологических данных больных аксиальным СпА, проходивших лечение в ревматологическом отделении Крымского республиканского учреждения «Клиническое территориальное медицинское объединение “Университетская клиника”» (г. Симферополь) в 2009–2014 гг., которым диагноз аксиального СпА устанавливался впервые. При поступлении в стационар все больные подписывали форму информированного согласия на использование их персональных и клинических данных для последующего исследования. В исследование были включены пациенты, удовлетворяющие критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2009 г., при отсутствии убедительных данных в пользу псориатического и реактивного артрита, а также артрита, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника [8, 9]. В группу для анализа были отобраны 162 больных в возрасте до 35 лет и с длительностью боли воспалительного характера в нижней части спины от 2 до 5 лет. Среди них было 107 мужчин и 55 женщин. Все пациенты до момента установления диагноза эпизодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не принимали глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид),

за исключением единичных случаев применения ГК ретробульбарно для лечения увеита и интраартикулярно для лечения артрита (не более двух инъекций). В исследовании использовались следующие определения клинических синдромов [8].

Воспалительная боль в спине (ВБС) — боль в области нижней части спины, часто иррадиирующая в ягодицы, характеризующаяся постепенным началом и длительностью свыше 3 мес, возникающая в ночное время и облегчающаяся при движении.

Периферический артрит (ПА) — боль в сочетании с припухлостью при физикальном обследовании или в анамнезе в периферических суставах, за исключением тазобедренных и плечевых суставов.

Дактилит — боль в сочетании с диффузной припухлостью пальцев кистей и стоп.

Энтезит — болезненность при пальпации или сонографические признаки воспаления (потеря однородности и повышение тканевого кровотока при энергетической доплерографии) сухожилий мышц в месте их прикрепления к костным структурам.

Увеит — эпизоды острого воспаления передних камер глаза, подтвержденного офтальмологом.

Порок аортального клапана (АоП) — недостаточность аортального клапана, подтвержденная выявлением аортальной регургитации и уплотнения створок аортального клапана при эхокардиографии.

ВБС наблюдалась у всех обследованных пациентов, в дальнейшем им была проведена рентгенография крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов и позвоночника в прямой и боковой проекциях. Двусторонний сакроилиит II рентгенологической стадии и выше или односторонний III стадии и выше был выявлен у 77 (47,5%) больных, которые соответствовали диагнозу развернутой стадии АС. Синдесмофиты определялись у 7 (4,3%) пациентов. У 85 (52,5%) больных рентгенологические признаки определенного сакроилиита отсутствовали, эти пациенты соответствовали диагнозу недифференцированного аксиального СпА. С целью уточнения диагноза всем больным было проведено исследование на наличие HLA-B27-антигена и 21 пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений. Признаки костного отека как минимум в двух различных срезах в режиме STIR обнаружены у 18 из них. Все остальные пациенты с недифференцированным аксиальным СпА были позитивны по HLA-B27 и, таким образом, соответствовали критериям аксиального СпА ASAS.

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты

При оценке рентгенологических данных согласно предложенной Ш.Ф. Эрдесом и соавт. [10] классификации стадия развернутых клинических проявлений АС наблюдалась в 43,2% случаев, а продвинутая стадия (поздняя, с наличием синдесмофитов) — в 4,3%. У 52,5% больных рентгенологические признаки АС отсутствовали, эти больные соответствовали клиническо-

Таблица 1 Клинико-лабораторные различия больных АС и недифференцированным аксиальным СпА

Синдром/показатель	Недифференцированный аксиальный СпА (n=85)	Развернутая стадия АС (n=70)
Периферический артрит, n (%)	41 (48)	19 (27)
Дактилит, n (%)	8 (9)	6 (8)
Энтезит, n (%)	19 (22)	22 (31)
Увеит, n (%)	3 (3)	4 (6)
АоП, n (%)	0	3 (4)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,4 [4,2; 18,6]	38,7 [22,3; 45,8]*
HLA-B27-антиген, n (%)	67 (79)	57 (81)

Примечание. * - $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2).

му определению недифференцированного аксиального СпА. Сужение щели тазобедренных суставов наблюдалось у 16 (9,8%) больных, ПА — у 62 (38,3%), дактилит — у 14 (8,6%), энтезит — у 46 (28,4%), увеит — у 8 (4,9%), АоП — у 3 (2%). Антиген HLA-B27 был выявлен у 131 (80,9%) больного.

У больных с недифференцированным аксиальным СпА чаще встречался ПА и отмечался более низкий уровень СРБ, чем при АС (табл. 1).

При обследовании 7 больных, у которых при рентгенографии позвоночника обнаружены единичные синдесмофиты, ПА был выявлен в 2, энтезит — в 5, увеит — в 1, HLA-B27 — в 7 случаях. Медиана уровня СРБ у них составила 32,6 [19,8; 41,6] мг/л. Дактилит и АоП в этой группе не наблюдались. У больных с синдесмофитами энтезиты и HLA-B27 встречались достоверно чаще, чем у пациентов с АС без синдесмофитов и при недифференцированном аксиальном СпА ($p < 0,05$). У больных с синдесмофитами также определялся достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень СРБ, чем при недифференцированном аксиальном СпА.

Суженные щели тазобедренных суставов ассоциировались с достоверным повышением частоты выявления энтезитов и HLA-B27 (табл. 2).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что частота выявления отдельных клинических синдромов АС у больных Крымского региона существенно не отличается от других подобных когорт пациентов с ранним АС и недифференцированным аксиальным СпА [5, 6]. Значимыми отличительными особенностями проведенного нами исследования являются ограничение включаемых пациентов по возрасту

до 35 лет и отсутствие у них в анамнезе указаний на регулярное применение препаратов, которые потенциально могут замедлить прогрессирование структурных изменений в позвоночнике и суставах (НПВП, сульфасалазин). Эти особенности позволили нам оценить естественное течение заболевания в первые годы его развития при максимальной однородности группы больных. Наши пациенты были максимально разнородными по генетическим параметрам вследствие большого разнообразия национальных и этнических групп населения Крымского региона.

В исследовании получены данные, подтверждающие прогностически неблагоприятное значение высокого уровня СРБ в прогрессировании патологического процесса от недифференцированного аксиального СпА до развернутой стадии АС, соответствующей модифицированным Нью-Йоркским критериям. Между тем при недифференцированном аксиальном СпА ПА определялся чаще, чем у пациентов с более выраженными структурными изменениями крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, что не отмечалось в других работах.

В нашем исследовании прослежена связь между энтезитами, позитивностью по HLA-B27 и склонностью к раннему прогрессированию структурных изменений тазобедренных суставов в виде сужения суставной щели, а также к раннему формированию синдесмофитов. Учитывая небольшую долю пациентов с обнаруженными при рентгенографии позвоночника синдесмофитами (4,3%), необходимо заметить, что для уточнения характера ассоциации между энтезитами и образованием синдесмофитов требуется исследование на большем контингенте больных, не принимавших НПВП на регулярной основе.

Таблица 2 Клинико-лабораторные отличия больных АС с сужением щели тазобедренных суставов

Показатель	Больные с сужением щели тазобедренных суставов (n=16)	Больные без сужения щели тазобедренных суставов (n=146)
Полиартрит, n (%)	9 (56)	52 (36)
Дактилит, n (%)	1 (6)	13 (9)
Энтезит, n (%)	9 (56*)	36 (24*)
Увеит, n (%)	1 (6)	7 (5)
АоП, n (%)	1 (6)	2 (1)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,7 [14,5; 30,6]	26,3 [15,1; 34,7]
HLA-B27, n (%)	15 (94*)	16 (79*)

Выводы

1. У больных аксиальным СПА с впервые установленным диагнозом в возрасте до 30 лет и с длительностью заболевания от 2 до 5 лет недифференцированный аксиальный СПА диагностируется в 52,5% случаев, развернутая стадия АС — в 43,2%, а продвинутая стадия АС с формированием единичных синдесмофитов — в 4,3%.

2. Предикторами раннего прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов и позвоночника при аксиальном СПА являются высокий уровень СРБ, наличие энтезитов и позитивность по HLA-B27.

3. Факторами, способствующими прогрессированию структурных изменений тазобедренных суста-

вов, являются наличие энтезитов и позитивность по HLA-B27.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical Recommendations]. 2nd editin. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
2. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:659–63. doi: 10.1136/ard.2004.028753
3. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):43–50. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):43–50 (In Russ.)].
4. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть I). Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in actual practice rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9. (In Russ.)].
5. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman R, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:973–81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
6. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol*. 2011;38:2452–60. doi: 10.3899/jrheum.110070
7. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:809–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200180
8. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:770–6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
10. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7 (In Russ.)].