

Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита

Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцева О.А.³,
Корсакова Ю.О.³, Разумова И.Ю.⁴, Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴119021 Москва, ул. Россоломо, 11

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egor'yevsk, Moscow Region, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ²50, Ryazanskaya St., Egor'yevsk, Moscow Region 140300; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁴11, Rossolimo St., Moscow 119021

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko; alla1106@mail.ru

Поступила 08.11.16

Анкилозирующий спондилит (АС) — системное воспалительное заболевание с вовлечением не только скелета, но и других органов. Данные о частоте и клинической значимости внескелетных проявлений АС противоречивы.

Цель — оценить частоту и тяжесть внескелетных проявлений (ВП) АС в собственной клинической практике.

Материал и методы. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2014 г. обследованы 452 пациента (363 мужчины и 89 женщин) с АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям 1984 г. Медиана возраста больных составила 31,5 [24; 41] года, медиана возраста начала болезни — 19 [15; 23] лет, продолжительности болезни — 11 [7; 18] лет, у 442 (97,7%) был выявлен антиген гистосовместимости (HLA) B27. Помимо стандартного лабораторного и инструментального обследования, 172 больным проведена трансторакальная эхокардиография. В случае обнаружения отклонений в анализах мочи, повышении уровня креатинина выполнялась проба Реберга, исследование IgA, гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, УЗИ почек. По показаниям проводились консультации офтальмолога с соответствующим инструментальным обследованием (при указании на увеит в анамнезе), дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога, колоноскопия. В качестве ВП учитывались увеит, поражение сердца (нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), гломерулонефрит, псориаз. Оценивали абсолютное и процентное количество пациентов, имеющих какое-либо ВП за период наблюдения. При оценке увеита учитывали число обострений в год и количество осложнений, поражения сердца — выраженность клапанной регургитации, наличие протезов клапанов и электрокардиостимулятора (ЭКС), псориаза — общая площадь поражения тела (Body Surface Area — BSA) и индекс тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index — PASI), нефропатии — наличие и стадия хронической болезни почек (ХБП) и/или макрогематурии, ВЗК — индекс R. Harvey и J. Bradshaw (HBI) на основании частоты стула, наличия крови в кале, боли в животе и общего самочувствия.

Результаты и обсуждение. ВП выявлены у 218 из 452 пациентов (48%). У 140 (30%) был увеит, у 1/4 из них он протекал с частыми рецидивами: три и более обострений в год и более 10 на протяжении болезни; 41 (29%) пациент имел осложнения увеита, сопровождавшиеся нарушением зрения. Нарушение проводимости сердца было выявлено у 61 (13%) больного. У 5 из них был имплантирован ЭКС. Изменения аорты и клапанов сердца обнаружены у 71 (41,2%) пациента, в том числе дилатация/утолщение корня аорты — у 60 (34,8%), утолщение створок аортального/митрального клапана — у 63 (36,6%). Клапанная регургитация 3–4-й степени отмечена у 10 (5,8%) пациентов, в 9 (5,2%) случаях выполнено протезирование клапанов. Нефрит диагностирован у 16 (3,5%) больных, у 4 из них была ХБП II стадии и выше. Псориаз был у 17 (3,7%) пациентов, из них у 2 — тяжелые формы псориаза (BSA >10%). ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) диагностировано у 16 (3,5%) пациентов, в том числе у 4 — тяжелое течение. У 79 (36%) пациентов отмечено сочетание двух и более ВП, наиболее часто — увеита и поражения сердца.

Выводы. ВП наблюдаются почти у половины больных АС (48%) и могут сочетаться между собой, наиболее частые из них — увеит, поражение корня аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости. ВП ухудшают течение и прогноз АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; увеит; аортит; нефрит; псориаз; воспалительное заболевание кишечника.

Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169–176.

THE FREQUENCY AND SEVERITY OF EXTRASKELETAL MANIFESTATIONS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Godzenko A.A.¹, Bochkova A.G.², Rumyantseva O.A.³,
Korsakova Yu.O.³, Razumova I.Yu.⁴, Badokin V.V.¹, Erdes Sh.F.³

Ankylosing spondylitis (AS) is a systemic inflammatory disease involving not only the skeleton, but also other organs. The data on the frequency and clinical significance of extraskeletal manifestations are contradictory.

Objective: to assess the frequency and severity of extraskeletal manifestations (ESMs) of AS in the authors' own clinical practice.

Subjects and methods. 452 patients (363 men and 89 women) with AS fulfilling the 1984 relevant New York criteria were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2005 and 2014. The patients' median age was 31.5 [24; 41] years; median disease onset age, 19 [15; 23] years; disease duration, 11 [7; 18] years; HLA B27 was identified in 442 (97.7%) patients. In addition to standard laboratory and instrumental examinations, transthoracic echocardiography was performed in 172 patients. Rehberg's test, IgA test, histological examination of subcutaneous fat tissue or duodenal mucosa for amyloid, and renal ultrasound were made if there were urinary abnormalities and elevated creatinine levels. If indicated, there were consultations by an ophthalmologist with an appropriate instrumental examination (with evidence of uveitis in the history), a dermatologist, a nephrologist, an urologist, a gastroenterologist, and an endoscopist. Uveitis, cardiac involvement (conduction disturbance, aortic and valvular changes), inflammatory bowel disease (IBD), glomerulonephritis, and psoriasis were borne in mind as ESMs. The absolute number and percentage of patients having any ESM over the follow-up period were estimated. The number of exacerbations per year and that of complications were taken into account when evaluating uveitis; the magnitude of valvular regurgi-

tation and the presence of prosthetic valves and a pacemaker were considered when assessing cardiac damage; the total body surface area (BSA) and the psoriasis areas and severity index (PASI) were estimated in psoriasis; the presence and stage of chronic kidney disease (CKD) and/or macrohematuria were kept in mind in nephropathy; when evaluating IBD, the Harvey–Bradshaw index (HBI) was determined on the basis of a stool frequency, the presence of blood in the stool, abdominal pain, and general well-being.

Results and discussion. ESMs were detected in 218 (48%) of the 452 patients. Uveitis was present in 140 (30%) patients; in one-fourth of them, it relapsed frequently: three or more exacerbations per year and more than 10 during the disease; 41 (29%) patients had uveitis complications accompanied by visual impairment. Cardiac conduction disturbance was revealed in 61 (13%) patients. Five of them underwent pacemaker implantation. 71 (41.2%) patients were found to have aortic and valvular changes, including aortic root dilatation/thickening in 60 (34.8%) patients and aortic/mitral valve leaflet thickening in 63 (36.6%). Grades 3 and 4 valvular regurgitation was noted in 10 (5.8%) patients; valve replacement was carried out in 9 (5.2%) cases. Nephritis was diagnosed in 16 (3.5%) patients, 4 of them had Stage 2 or above of CKD. Psoriasis was present in 17 (3.7%) patients; 2 of them had severe psoriasis (BSA >10%). IBD (ulcerative colitis or Crohn's disease) was diagnosed in 16 (3.5%) patients, including 4 who showed a severe course. 79 (36%) patients were observed to have a concurrence of two or more ESMs; that of uveitis and heart disease was most commonly seen.

Conclusion. ESMs are observed in nearly half (48%) of the patients with AS and can be concurrent; the most common ESMs of AS are uveitis, aortic root and heart valve lesions, and cardiac conduction disturbance. ESMs worsen the course and prognosis of AS.

Key words: ankylosing spondylitis; uveitis; aortitis; nephritis; psoriasis; inflammatory bowel disease.

For reference: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):169–176 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-169-176>

Одной из ключевых особенностей анкилозирующего спондилита (АС), как и других заболеваний из группы спондилоартритов (СпА), является вовлечение в патологический процесс наряду с опорно-двигательным аппаратом других органов и систем. Впервые на частое поражение глаз, кожи и внутренних органов при АС и других СпА обратили внимание основоположники концепции СпА V. Wright и M. Moll [1–3].

M. Khan и S. van der Linden [4], предлагая критерии Европейской группы по изучению СпА (ESSG) и говоря о расширении спектра СпА, предполагали 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.

Дальнейшие многочисленные наблюдения подтверждали тесную ассоциацию поражения скелета с внескелетными проявлениями (ВП) при АС. Так, по результатам оценки бельгийской когорты, у 42–44% больных АС сопровождается каким-либо из ВП [5].

Однако, несмотря на длительную историю изучения АС, до настоящего времени существует много нерешенных вопросов и противоречий, касающихся ВП: отсутствует общепринятое определение ВП, а также четкое разграничение ВП, осложнений и коморбидности. Это, в свою очередь, влечет разногласия в оценке частоты и тяжести различных ВП.

Подобная ситуация не уникальна для АС. Ранее отечественные ревматологи активно обсуждали проблему ВП ревматоидного артрита (РА). О.М. Фоломеева в дискуссионной статье, посвященной системным проявлениям РА [6], подчеркивала необходимость «унифицированного перечня внесуставных проявлений РА со строгой дефиницией каждого». При этом обращалось внимание на несовершенство многих зарубежных классификаций РА, в которых чрезвычайно вольно толковалось понятие ВП, включавших в себя и общеконституциональные признаки системного воспаления (лихорадка, потеря массы тела), и остеопороз, и цервикальную миелопатию.

Что касается АС, то в литературе также 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 синдро-

мы, как спонтанный пневмоторакс, дыхательная недостаточность, ночное апноэ [7]. В статье С. Rodrigues и соавт. [8] амилоидоз и «синдром конского хвоста» также отнесены к ВП, хотя логично эти состояния расценивать как осложнения АС. Не менее странно видеть среди ВП остеопороз и переломы позвоночника [9].

Напротив, в испанской когорте больных спектр ВП ограничивается увеитом, псориазом и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), и не упоминаются поражение сердца и аорты, IgA-нефропатия [10].

Международной группой по оценке СпА (Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS) до настоящего времени не разработано каких-либо дефиниций ВП этой группы болезней, а также рекомендаций по их диагностике и ведению. Однако ASAS рекомендует к «истинным» ВП относить поражения глаз, кожи, кишечника, урогенитального тракта, в то время как проявления со стороны сердца и почек следует рассматривать «вне концепции СпА», так как они выявляются крайне редко, на поздних стадиях болезни и протекают субклинически [11].

Тем не менее воспалительные процессы в этих органах также обусловлены экспрессией антигена В27 и опосредованы провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкином 17 (ИЛ17). Показано, что аортит и атриовентрикулярная блокада ассоциированы с носительством В27-антигена в 67–88% случаев, а при некоторых вариантах СпА аортит развивается только у В27-положительных пациентов [12, 13]. Среди больных АС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, В27-положительными были 98% с нарушениями ритма и проводимости и 97,5% с поражением аорты и клапанов сердца. Это более высокий показатель, чем в целом при АС [14]. Большинство пациентов с АС и IgA-нефропатией, по данным литературы [15, 16], также В27-положительны (82%). Определяющую роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии играет ФНО α , что подтверждалось экспрессией его рецепторов в клубочках почек при IgA-нефропатии [17].

Аортит также развивается при непосредственном участии ФНО α и семейства ИЛ, ответственных и за другие проявления АС, что было показано на животных моделях и подтверждено клиническими данными, демонстрирующими эффект ингибиторов ФНО α в отношении аортита при АС [18].

Суммируя данные литературы и предшествующий клинический опыт, можно предположить, что ВП должны удовлетворять следующим признакам:

- являться воспалительным процессом;
- быть патогенетически связанными с поражением скелета и другими проявлениями АС;
- отвечать на терапию препаратами, применяющимися для лечения воспалительных изменений позвоночника и суставов;
- часто коррелировать с активностью спондилита и артрита.

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 [19]. Среди обширного спектра разнородных клинических синдромов и симптомов, сопровождающих АС, поражения этих органов в целом удовлетворяют вышеописанным признакам.

Данные о частоте и выраженности ВП при 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 [20–22].

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 [20]. 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 [21]. При этом не учитывались тяжесть собственно ВП, связанные с ними осложнения, снижение качества жизни. Анализ когорты AQUILES, включавшей 513 пациентов со СпА, в том числе 285 — с АС, продемонстрировал развитие ВП у 16 из 285 (5,6%) человек за 2-летний период [отношение шансов (ОШ) = 5,6]. Наиболее частым был увеит — 13 случаев (ОШ = 4,6) [23]. В этой работе оценивались увеит, псориаз и ВЗК, без учета кардиальной и почечной патологии.

Что касается оценки отдельных ВП, хорошо известно мнение о «доброкачественном» течении увеита при АС. Так, по мнению ряда авторов, прогноз увеита у больных АС можно считать благоприятным: атаки, как правило, непродолжительны, поддаются местному лечению противовоспалительными каплями и инъекциями и редко приводят к потере зрения [24, 25].

Подобной позиции придерживаются многие клиницисты и исследователи в отношении поражения сердца и аорты. По мнению F. Brunner и соавт. [26], частота аортальной регургитации, нарушений сердечной проводимости и диастолической дисфункции не повышена у больных АС в сравнении с популяционной. По обзорным данным D. Lautermann и J. Braun [27], частота аортальной регургитации при АС составляет 4–10%, а нарушений проводимости — 3–9%. Эти авторы также характеризуют поражение сердца как редкое и клинически не значимое проявление АС.

С другой стороны, в ряде последних публикаций [28, 29] авторы пытаются привлечь внимание к поражению сердца при АС как к частому и серьезному проявлению:

E. Klingberg и соавт. [28] предлагают включить эхокардиографию (ЭхоКГ) в число обязательных исследований для всех больных АС.

Подобные разногласия в дефинициях и оценке клинической значимости ВП нередко порождают несогласованность в подходах к формулировке диагноза и определении тактики обследования и лечения пациентов.

В связи с этим мы решили оценить частоту и тяжесть ВП в собственной группе больных АС.

Цель работы — оценить частоту и тяжесть ВП АС в собственной клинической практике

Материал и методы

Объектом исследования были 452 пациента с АС, соответствующих Нью-Йоркским критериям 1984 г. и наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2014 г. [30]. В исследуемой группе было 363 мужчины и 89 женщин. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста больных на момент наблюдения составили 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни — 19 [15; 23] лет, продолжительности болезни — 11 [7; 18] лет. 442 (97,7%) пациента были В27-позитивны. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполнялось обследование, принятое в ревматологической клинической практике, включая оценку воспалительной активности и функциональной способности с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический анализ крови и мочи, определение HLA-B27, креатинина, мочевины, С-реактивного белка. В случае обнаружения отклонений в анализах мочи, повышения концентрации креатинина выполнялись проба Реберга, исследование иммуноглобулина А (IgA), гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. Инструментальное обследование, помимо стандартной для АС рентгенографии, включало обязательную электрокардиографию (ЭКГ) для всех пациентов; 172 больным невыборочно была сделана трансторакальная ЭхоКГ. По показаниям проводились консультации офтальмолога с соответствующим инструментальным обследованием (при указании на увеит в анамнезе), дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога, колоноскопия. При сборе анамнеза и осмотре прицельное внимание обращалось на сведения о воспалении глаз (увеит), жалобы со стороны сердца, кишечника, на изменения кожи и ногтей. В качестве ВП принимались во внимание увеит, поражение сердца

Таблица 1 Общая характеристика больных (n=452)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	363/89
HLA-B27+/-, n	442/10
Возраст больных, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,5 [24; 41]
Возраст начала болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [15; 23]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [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)

(воспаление аорты и клапанов, нарушение проводимости), ВЗК, псориаз, нефрит (IgA-нефропатия); при этом к категории ВП не относились амилоидоз или нефропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Оценивалось абсолютное и процентное количество пациентов, имеющих какое-либо ВП за период наблюдения. При оценке учитывались число обострений в год и количество осложнений. При исследовании сердца учитывались нарушения проводимости и степень блокады; утолщение/дилатация аорты, утолщение клапанов сердца, выраженность клапанной регургитации, при этом из анализа исключались пациенты, у которых данные изменения впервые выявлялись в возрасте старше 50 лет. Тяжесть псориаза оценивалась по общей площади поражения тела — Body Surface Area (BSA) и индексу тяжести псориаза — Psoriasis Area Severity Index (PASI), нефропатии — на основании наличия и стадии хронической болезни почек (ХБП) и/или макрогематурии, ВЗК — по индексу R. Harvey и J. Bradshaw (HBI) на основании частоты стула, наличия крови в кале, боли в животе и общего самочувствия [31–33]. Критерии оценки тяжести ВП представлены в табл. 2.

Результаты

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 (48%) пациентов. У 140 (30%) был увеит, у 61 (13,5%) — нарушение сердечной проводимости, у 16 (3,5%) — нефрит, у 16 (3,5%) — ВЗК, у 17 (3,7%) — псориаз. У 71 из 172 (41,2%) человек, которым выполнялась ЭхоКГ, выявлены изменения аорты и клапанов сердца в виде утолщения и/или дилатации.

У 34 из 140 (24,3%) больных увеит протекал с частыми рецидивами: три и более обострения в год и более 10 на протяжении болезни.

У 41 (29,3%) пациента отмечались осложнения увеита, сопровождавшиеся нарушением зрительных функций,

в том числе иридокорнеальные сращения (синехии), деструкция стекловидного тела, катаракта, постувеальная глаукома, макулопатия, лентовидная дегенерация роговицы, частичная атрофия зрительного нерва. Полная слепота одного из глаз вследствие катаракты или атрофии зрительного нерва была у 7 пациентов.

Оценка поражения сердца у больных АС продемонстрировала частое вовлечение в патологический процесс аорты, клапанов и проводящей системы сердца (табл. 3).

Нарушение проводимости было выявлено у 61 (13,4%) больного, пяти из них был имплантирован ЭКС в связи с полной атриовентрикулярной блокадой. Изменения аорты и клапанов сердца наблюдались у 71 (41,2%) пациента, в том числе дилатация/утолщение корня аорты — у 60 (34,8%), утолщение створок аортального/митрального клапана — у 63 (36,6%). Клапанная регургитация 3–4-й степени отмечена у 10 (5,8%) пациентов, 9 (5,2%) пациентам выполнено протезирование клапанов.

Другие ВП наблюдались в исследуемой группе значительно реже, частота их не превышала 4%.

Нефрит диагностирован в 16 (3,5%) случаях. У всех пациентов была эритроцитурия, в том числе у 5 — макрогематурия. Протеинурия небольшой степени (от следовой до 0,099%) выявлялась у 8 больных, у 4 были признаки ХБП II–III стадии (снижение скорости клубочковой фильтрации до 70–50 мл/мин), у 5 выявлялся повышенный уровень IgA. У всех пациентов с нефритом отмечалась высокая клинико-лабораторная активность: BASDAI >40, СОЭ >30 мм/ч, 12 из них инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Псориаз выявлен у 17 (3,7%) пациентов, у 2 из них были тяжелые формы псориаза с большой площадью поражения (BSA >10%).

ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) диагностировано у 16 (3,5%) пациентов, в том числе у 4 из них наблюдалось тяжелое течение.

У 79 (36%) пациентов отмечено сочетание двух и более ВП. Наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца, которое выявлено у 67 больных (см. рисунок).

Обсуждение

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.

Наиболее частыми ВП были увеит и поражение сердца. Частота увеита составила 30%, что несколько выше в сравнении с большинством исследований, но в целом укладывается в общеизвестные рамки — от 20 до 40% [34]. Несмотря на то что преобладающей формой увеита при АС является иридоциклит (передний увеит) и редко вовлекаются задние отделы глаза с непосредственной

Таблица 2 Критерии тяжести ВП АС

Увеит	Поражение аорты и клапанов сердца	Нарушение проводимости	Нефрит	ВЗК	Псориаз
Число обострений в год ≥3	Клапанная или аортальная регургитация 3–4-й степени, протезы клапанов	Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, наличие ЭКС	ХБП II стадии и выше, макрогематурия	HBI >10	BSA ≥10%, PASI ≥10

Примечание. ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 3 Поражение сердца у больных АС (n=452)

Показатель	Число больных, n (%)
Нарушение проводимости	61 (13,4)
в том числе полная атриовентрикулярная блокада с имплантацией ЭКС	5 (1,1)
ЭхоКГ (n=172):	
дилатация/утолщение корня аорты	60 (34,8)
субаортальный «гребень»	19 (11,0)
утолщение створок аортального/митрального клапана	63 (36,6)
аортальная/митральная регургитация 3–4-й степени	10 (5,8)
протезирование клапанов	9 (5,2)
Общее число больных с изменениями аорты и клапанов сердца	71 (41,2)

угрозой зрению, у значительной части больных, тем не менее, развиваются осложнения со снижением зрения. Результаты ранее проведенного исследования показали, что частота осложнений коррелирует с частотой обострений увеита: как оказалось, более двух атак увеита в год, даже без учета их продолжительности и выраженности воспаления, может быть достаточно для развития осложнений [35]. Таким образом, основным фактором неблагоприятного прогноза увеита у больных АС является рецидивирующее течение.

Показателем серьезности увеита при АС является потребность в назначении ГИБП: в соответствии с отечественными рекомендациями по лечению АС, а также рекомендациями Международной ассоциации офтальмологов по лечению увеита при СпА, рецидивирующий увеит является показанием к назначению ГИБП, и в большинстве случаев они оказывают положительный эффект в отношении частоты обострений увеита [36–38].

Поражение структур сердца (аорты, клапанов, проводящей системы) также выявлено у существенной доли больных в нашей группе: у 13% — нарушение проводимости и у 41% — изменения со стороны аорты и клапанов сердца. Проведенное ранее исследование позволило нам охарактеризовать основные черты поражения сердца при АС: локализованное поражение основания аорты и зоны аортomitрального соединения с формированием гребневидного утолщения в области аортomitрального соединения («subaortic bump»), аортальная регургитация, утолщение аортального/митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости [14].

Оценка клинической значимости указанных изменений, которые характеризовались в большинстве источников как малосимптомные, не влияющие на течение и прогноз болезни, нуждается в пересмотре. Появились публикации, подтверждающие не только частое вовлечение структур сердца в патологический процесс при АС, но и возможность раннего поражения клапанов и корня аорты, прогрессирования этих изменений, необходимости протезирования клапанов и имплантации ЭКС у части больных [28, 39].

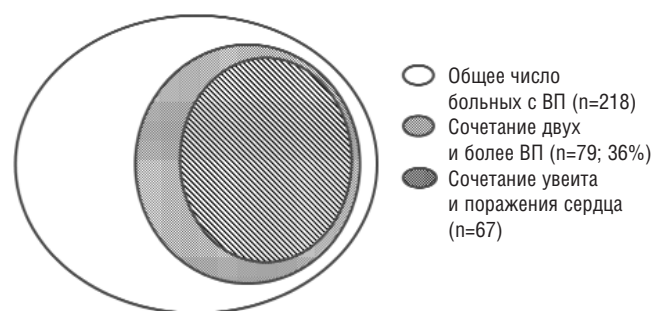
В нашей группе 9 пациентам было выполнено протезирование клапанов и 5 — имплантация ЭКС в связи с полной поперечной блокадой. Часть пациентов (n=45) с исходными структурными изменениями аорты и клапанов сердца были прослежены в динамике с повторным ЭхоКГ-исследованием. Результаты этого проспективного исследования продемонстрировали прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60%) — в виде нарастания дилатации аорты, степени клапанной регургитации, утолщения клапанов [40]. Полученные данные обосновывают необходимость ранней оценки и динамического наблюдения за состоянием структур сердца у больных АС с целью определения доли пациентов, которым может потребоваться хирургическое лечение.

Доля других ВП среди наших пациентов оказалась меньше в сравнении с большинством других когорт: С. Stolwijk и соавт. [22], анализируя данные 156 источников, демонстрируют развитие при АС у 9,3% псориаз и у 6,8% — ВЗК, I. Essers и соавт. [21] — у 6,5 и у 11,1%; P. Zarco и соавт. [10] — у 5,4 и 3,9% соответственно.

По нашим данным, частота псориаз и ВЗК среди больных АС составила соответственно 3,7 и 3,5%. 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: псориатическим артритом (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. Так, существует позиция, в соответствии с которой все варианты спондилита с псориазом, независимо от наличия периферического артрита/дактилита/энтезита, следует расценивать как ПсА.

В то же время изолированный спондилит/сacroилит является достаточно редким вариантом ПсА и составляет около 4,8% в структуре больных ПсА по данным, полученным на российской когорте больных [41, 42]. Кроме того, использование диагностических критериев CASPAR делает практически невозможной постановку диагноза ПсА в отсутствие периферического артрита или дактилита [43]. Очевидно, что изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, в сочетании с псориазом представляет собой АС с поражением кожи как ВП. Кроме того, хорошо известно, что поражение позвоночника при ПсА отличается от идиопатического АС асимметричным sacroилитом, чаще I–II стадии, наличием асимметричных грубых паравертебральных оссификатов, иногда в виде «ручки кувшина», ранним поражением шейного отдела позвоночника с анкилозом дугоотростчатых суставов. В случае классического поражения позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС), свойственного АС, в отсутствие типичных проявлений ПсА (дактилита, остеолита, осевого артрита и т. д.) псориаз уместно расценивать как ВП в рамках АС.

Поражение позвоночника при ВЗК, по данным большинства авторов, может быть неотличимым от идиопатического АС. Однако изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, при ВЗК также наблюдался нечасто: в 2–12% случаев [44–46]. При этом только около половины из этих пациентов были В27-положительными и имели поздние изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов, анкилоза дугоотростчатых суставов [46]. У пациентов с доминирующим тяжелым поражением позвоночника более оправданным представляется поставить диагноз АС, а ВЗК рассматривать как ВП.



Сочетание ВП у больных АС (n=218)

ХБП наблюдалась у 3 из 16 пациентов с нефритом. У всех этих больных была гематурическая форма нефрита, характерная для СпА и связанная, в соответствии с устоявшимися представлениями, с отложением в мезангии почек IgA. Точных данных о частоте IgA-нефропатии при АС и других СпА нет. Гистологическое исследование почек при АС производится редко, поскольку в большинстве случаев IgA-нефропатия ограничивается микрогематурией и умеренной протеинурией, редко осложняется нарушением функции почек и принципиального влияния на тактику ведения больных не оказывает. 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, уровня IgA в крови, данных УЗИ, позволяющих исключить мочекаменную болезнь как причину гематурии. Достаточно сложным вопросом в дифференциальной диагностике мочевого синдрома у больных АС является исключение лекарственной нефропатии, связанной с приемом НПВП, что требовало тщательного анализа анамнеза, привлечения к ведению пациентов нефролога, уролога. Следует отметить, что в большинстве случаев мочевого синдрома коррелировал с воспалительной активностью АС и наблюдался у больных с тяжелым течением болезни. Таким образом, очевидно, что причиной ХБП при АС может быть не только амилоидоз почек, но и другие формы нефропатий, в том числе IgA-ассоциированный нефрит.

Сочетание нескольких ВП было отмечено у 79 (36%) пациентов; чаще наблюдалось сочетание увеита и поражения сердца, о чем сообщалось в одной из предыдущих работ [47]. Особый интерес представляют пациенты, которые имели более двух ВП за период болезни.

Следующие клинические наблюдения демонстрируют «накопление» ВП у одного пациента.

Больной Т., 1970 г.р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2001 г. Из анамнеза известно, что в 17 лет, после перенесенной дизентерии, развились конъюнктивит, артрит коленного сустава, боль в грудной клетке. Был диагностирован реактивный артрит (РеА), проводилось лечение НПВП, вводились внутрисуставно глюкокортикостероиды (ГК). Через 2 года после РеА — увеит правого глаза, который затем рецидивировал 3–4 раза в год, с поочередным поражением глаз. В 1991 г. выявлена катаракта левого глаза, произведено удаление хрусталика. С 1995 г. (25 лет) — боль воспалительного ритма в поясничном и грудном отделах позвоночника, тазобедренных и плечевых суставах, припухание коленных суставов. На рентгенограмме таза был выявлен двусторонний сакроилиит, установлен диагноз АС и в связи с высокой клинико-лабораторной активностью назначен курс лечения преднизолоном в дозе 8 таблеток в сутки продолжительностью 2 мес с постепенным снижением дозы и отменой. На фоне лечения артрит регрессировал, боль в позвоночнике уменьшилась, но продолжалось рецидивирование увеита до 4 раз в год. С 2001 по 2003 г. принимал сульфасалазин 2 г в сутки в сочетании с НПВП без существенного эффекта в отношении увеита. В 2008 г. была предпринята попытка контролировать течение увеита с помощью метотрексата 15 мг в неделю в сочетании с НПВП. За 3 мес лечения метотрексатом эпизодов увеита не было, однако появились боли в животе, жидкий стул до 4 раз в день, периодически с примесью крови, подъемы температуры до 38 °С. При

колоноскопии наблюдалась картина язвенного колита, назначен салодальк по 3 г в сутки, что привело к улучшению кишечной симптоматики. С 2010 г. эпизодов активного увеита не наблюдалось, однако сформировалась осложненная катаракта правого глаза, при афакии левого глаза. Сохранились постоянные выраженные боли в грудном и шейном отделах позвоночника, суставах передней грудной стенки, периодически развивался артрит мелких суставов стоп, коленных суставов, энтезиты в области пяточных костей на фоне постоянного приема НПВП.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. выявлялось ограничение подвижности всех отделов позвоночника, артрит правого коленного сустава, II и IV проксимальных межфаланговых суставов левой кисти, болезненность в области левой пятки и ахиллова сухожилия. BASDAI — 6,4, BASFI — 6,6, ASDAS-СРБ — 6,0 мг/л. Пациент перемещался с посторонней помощью из-за выраженного снижения зрения. При осмотре отмечены изменения отдельных ногтей кистей в виде дисхромии, наперсткообразных вдавлений, лейконихии. В анализах крови отмечалось увеличение СОЭ до 45 мм/ч по Панченкову, С-реактивный белок — 185 мг/л, креатинин — 125 мкмоль/л, выявлен HLA-B27. В анализе мочи отмечалась незначительная протеинурия (0,033%), эритроцитурия 8–10 в поле зрения. Проба Реберга показала нормальные значения скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции (83,6 мл/мин и 98,6% соответственно). Суточная протеинурия составила 0,06%. Функциональная проба почек (по Зимницкому) патологии не выявила. При гистологическом исследовании подкожной жировой клетчатки отложений амилоида не обнаружено. На рентгенограмме таза: двусторонний сакроилиит III–IV стадии, симфизит, сужение щели левого тазобедренного сустава, остеофиты на краях вертлужных впадин. Дерматологом диагностирован псориаз ногтей. Офтальмологом констатированы увеит обоих глаз в стадии ремиссии, осложненная катаракта правого глаза, афакия левого глаза.

В связи со стойкой высокой воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной терапии пациенту была инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг, что привело к купированию периферического артрита и коксита, уменьшению боли в спине. Через полгода после начала лечения была произведена операция по имплантации искусственной оптической линзы правого глаза.

Таким образом, у пациента с достоверным АС, помимо воспаления позвоночника и суставов, имелось тяжелое поражение глаз с потерей зрения, а также признаки вовлечения в патологический процесс кишечника, почек, дериватов кожи.

Пациентка К., 1967 г.р., больна с 2000 г. (33 года). Начало болезни — с правостороннего иридоциклита. С этого же времени — 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 сутки, с повышением температуры. При обследовании (колоноскопия с гистологическим подтверждением) был диагностирован язвенный колит, назначен месалазин 3 г в сутки, что привело к ремиссии кишечной симптоматики; с 2005 г. обострений язвенного колита не было. С 2003 г. — усиление боли в позвоночнике, выявлен HLA-B27, рентгенологически — двусторонний сакроилиит III стадии, единичные

синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, поставлен диагноз АС. В последующие годы ежегодно отмечалось два-три обострения увеита, артрит грудино-ключичных, коленных, голеностопных суставов. Принимала НПВП, сульфасалазин 2 г в сутки.

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, уровень С-реактивного белка — 10,4 мг/л.

При рентгенографии таза и позвоночника выявлены двусторонний сакроилиит IV стадии, множественные симметричные синдесмофиты в поясничном и шейном отделах позвоночника.

При 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.

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 несо-

ответствует Нью-Йоркским диагностическим критериям АС: симметричный сакроилиит IV стадии, воспалительная боль и выраженное ограничение подвижности позвоночника, формирование типичных для АС рентгенологических изменений в позвоночнике.

Выводы

1. ВП наблюдаются почти у половины (48%) больных АС.
2. Наиболее частые ВП — увеит, поражение корня аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости.
3. ВП имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента.
4. ВП ухудшают течение и прогноз АС вследствие снижения зрения у 30% больных с увеитом, прогрессирования структурных изменений аорты и клапанов сердца у 60%, возможности тяжелого течения псориаза, ВЗК, развития ХБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Wright V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis. *Clin Orthop*. 1979 Sep;143:814.
2. Wright V, Moll MH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, New York: North Holland Press; 1976. 488 p.
3. Wright V. Relationship between ankylosing spondylitis and other spondarthritides. In: Moll JMH. *Ankylosing Spondylitis*. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1980. P. 42-51.
4. Khan M, van der Linden S. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthr Rheum*. 1990 Oct; 20(2):107-13. doi: 10.1016/0049-0172(90)90023-9
5. Cruysen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543
6. Фоломеева ОМ. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(2):74-82 [Folomeeva OM. About the problem of rheumatoid arthritis extra-articular features determination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):74-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-436
7. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *International J Rheumatol*. 2011;2011:Article ID 728471, 6 p. doi: 10.1155/2011/728471
8. Rodrigues C, Vieira W, Bortoluzzo A, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol (Sao Paulo)*. 2012 May/June;52(3). doi: 10.1590/s0482-50042012000300008
9. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554-60. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.006
10. Zarco P, Gonzalez C, Rodriguez de la Serna A, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Rheumatol Clin*. 2015 Mar-Apr;11(2):83-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003
11. 2003-2016 ASAS-group.org v2.4. Slide-educational kit.
12. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):621-9. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_Part_1-199710150-00007
13. Laitinen O, Leirisalo M, Skyllä G. Relation between HLA-B27 and clinical features in patients with Yersinia arthritis. *Arthritis Rheum*. 1977;20:1121-4. doi: 10.1002/art.1780200512
14. Годзенко АА, Бочкова АГ, Корсакова ЮО и др. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):4-10 [Godzenko AA, Bochkova AG, Korsakova YuO, et al. Heart damage in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1144
15. Montenegro V, Monteiro R. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheum*. 1999;11:265-72. doi: 10.1097/00002281-199907000-00007
16. Forshaw M, Guirguis O, Hennigan T. IgA nephropathy in association with Crohn disease. *Int J Colorectal Dis*. 2005 Sep;20(5):463-5. doi: 10.1007/s00384-004-0696-z
17. Lai KN, Leung JCK, Chan LYY, et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-α: glomerulo-podocyte communication in IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Apr;294(4):F945-55. doi: 10.1152/ajprenal.00423.2007. Epub 2008 Feb 6.
18. Matsuki T, Isoda K, Horai R, et al. Involvement of tumor necrosis factor-α in the development of T cell-dependent aortitis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Circulation*. 2005;112:1323-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564658

19. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
20. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):633-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu388. Epub 2014 Sep 17.
21. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS Clin Exp Rheumatol. 2016 Feb 2. [Epub ahead of print].
22. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 2. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582 [Epub ahead of print].
23. Garcia-Vicu R, Zarco P, Vanaclocha G, et al. Two-year incidence of psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis: A Study in the AQUILES Cohort. *Reumatol Clin*. 2016;12(1):22-6.
24. Yang P, Wang H, Zhang Z, et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005 Jun;41(6):515-8.
25. Gouveia E, Elmann D, Morales M. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol (Sao Paulo)*. 2012 Sept/Oct;52(5). doi: 10.1590/S0482-50042012000500009
26. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. 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. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb;25(1):24-9. doi: 10.1007/s10067-005-1117-6. Epub 2005 Oct 25.
27. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S11-15.
28. Klingberg E, Sveälv B, Täng M, et al. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1244-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.032. Epub 2015 Jun 4.
29. Heslinga SC, et al. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR/ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.
30. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
31. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-44. doi: 10.1159/000250839
32. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:2.
33. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514. doi: 10.1016/S0140-6736(80)92767-1
34. Abel G, Terry J. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis. *Am Optom Assoc*. 1991;62:844-8.
35. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-5 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
36. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
37. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита, 2013 г. с поправкой 2016 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ankiroziruyushchego spondilita, 2013 g. s popravkoi 2016 g. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis, 2013, amended 2016]].
38. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30
39. Park So-Hee, Sohn Il-Suk, Joe Byung-Hyun, et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: A transesophageal echocardiography study J Cardiovasc Ultrasound. 2012 Mar;20(1):30-36. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.30
40. Godzenko A, Korsakova Y, Bochkova A, et al. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR; 2016, Abstracts. AB0666.
41. Трушина ЛС. Разработка дифференциально-диагностических критериев псориазического и ревматоидного артритов. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1983. С. 58-61 [Trushina LS. *Razrabotka differentsial'no-diaagnosticheskikh kriteriev psoriaticheskogo i revmatoidnogo artrita*. Diss. ... kand. med. nauk [Development of differential diagnostic criteria for psoriatic and rheumatoid arthritis. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1983. P. 58-61].
42. Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориазический артрит. Москва; 2007 [Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriasis i psoriaticheskii artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow; 2007].
43. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
44. Vavricka S, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
45. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2860-5.
46. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных воспалительными заболеваниями кишечника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016 [Kuzin AV. *Porazhenie sustavov i pozvonochnika u bol'nykh vospalitel'nykh zabolevaniyami kishechnika*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [The defeat of the joints and spine in patients with inflammatory bowel diseases. Author's abstract. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2016].
47. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):32-6 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Association between cardiac lesion and other clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-728