

Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита

Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева; rumyantseva01@gmail.com

Contact: Daria Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

Поступила 12.04.18

На ранних стадиях аксиального спондилоартрита (аксСпА) используемые в настоящее время методы оценки прогрессирования структурных повреждений для реальной практики мало пригодны, так как они требуют специально обученных рентгенологов и увеличивают лучевую нагрузку на пациента из-за необходимости проведения рентгенографии трех областей аксиального скелета. Кроме того, в начале заболевания первые рентгенологически выявляемые изменения костей появляются в крестцово-подвздошных суставах (КПС), и только через много лет в патологический процесс вовлекаются вышележащие отделы позвоночника.

Целью нашего исследования была разработка метода оценки рентгенологического прогрессирования сакроилиита на ранних стадиях аксСпА, пригодного для реальной клинической практики.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты из когорты КоРСаР (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. В настоящее время в КоРСаР включено 164 пациента, в анализ вошли 68, наблюдавшихся не менее 2 лет и имевших обзорные снимки костей таза во время включения в когорту и через 2 года после начала наблюдения. Для оценки прогрессирования болезни использовалась сумма рентгенологических стадий сакроилиита в левом и правом КПС (суммарная стадия рентгенологического сакроилиита – ссрСИ), которая рассчитывалась исходно и через 2 года. Разработана формула для определения скорости рентгенологического прогрессирования.

Результаты и обсуждение. Медиана разности ссрСИ в начале исследования и через 2 года (Δ ссрСИ) у 68 пациентов составила 0 [0; 1,0]. За исследуемый период практически у 60% больных не наблюдалось прогрессирования ссрСИ, т. е. Δ ссрСИ у них составила 0, у 12 (18%) и 13 (19%) человек – 1 и 2 балла соответственно, и было по одному больному, у которых данный показатель был равен 3, 4 и 7 баллам. Среднее значение ссрСИ в исходно составило $3,5 \pm 1,6$, а через 2 года увеличилось на 0,8 – до $4,3 \pm 1,5$ ($p=0,006$). До включения пациентов в исследование скорость прогрессирования составляла 1,75 балла за 1 год и в период активного наблюдения уменьшилась до 0,4 балла в год. На момент включения в исследование 40 (58,8%) из 68 пациентов имели анкилозирующий спондилит (АС), а через 2 года их число увеличилось до 51 (75,0%), т. е. у 11 (39%) больных отмечалось прогрессирование нерентгенологического аксСпА до АС.

Заключение. Предложенная методика подсчета ссрСИ легко выполнима в реальной практике, не приводит к дополнительной лучевой нагрузке, экономически целесообразна и позволяет следить за скоростью прогрессирования аксСпА на ранней стадии болезни.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; прогрессирование аксиального спондилоартрита; скорость прогрессирования.

Для ссылки: Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-465.

EVALUATION OF THE PROGRESSION OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE EARLY STAGES OF THE DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE POSSIBILITIES OF USING THE SUMMARY SCORE OF RADIOGRAPHIC SACROILIITIS

Erdes Sh.F., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V.

The currently used methods for evaluating the progression of structural damages in early axial spondyloarthritis (axSpA) are little suitable to real practice since they require specially trained radiologists and increase a patient's exposure to radiation due to the need for radiography of three regions of the axial skeleton. In addition, the first radiological bone changes in the sacroiliac joints (SIJ) appear only many years after the onset of the disease, the overlying spine areas are involved in the pathological process.

Objective: to develop a method for evaluating the radiographic progression of sacroiliitis (SI) in early axSpA for real clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled patients from the early spondyloarthritis cohort (ESAC) formed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The current ESAC comprised 164 patients; the analysis included 68 patients who had been followed up for at least 2 years and had plain pelvic bone films at the inclusion in the cohort and at 2-year follow-up. To evaluate disease progression, the investigators used the sum of radiographic SI stages in the left and right SIJs (the summary stage of radiographic SI (ssrSI), which was calculated at baseline and at 2-year follow-up. A formula for determining the rate of radiographic progression was derived.

Results and discussion. At baseline and at 2-year follow-up, the median srrSI difference (Δ srrSI) in 68 patients was 0 [0; 1.0]. During the study period, almost 60% of the patients had no progression of srrSI, i.e. Δ srrSI was 0 in these patients, 1 and 2 scores in 12 (18%) and 13 (19%) patients, respectively, and there were singly cases, in which this figure was equal to 3, 4 and 7. The mean value of srrSI was 3.5 ± 1.6 at baseline and increased by 0.8, reaching 4.3 ± 1.5 at 2 years ($p = 0.006$). Before included into the investigation, the patients had a progression rate of 1.75 during 1 year, which decreased to 0.4 per year in the active follow-up period. At the time of inclusion in the study, 40 (58.8%) of the 68 patients had ankylosing spondylitis (AS), and at 2 years their number increased to 51 (75.0%); i.e. 11 (39%) patients were observed to have progression of non-radiographic axSpA to AS.

Conclusion. The proposed procedure to calculate srrSI is easily feasible in real practice; it fails to lead to additional radiation exposure, is economically feasible, and allows one to monitor the rate of progression of axSpA in the early stage of the disease

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; progression of axial spondyloarthritis; progression rate.

For reference: Erdes ShF, Romyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-465 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465

В основе прогрессирования аксиального спондилоартрита (аксСпА) лежат процессы костной пролиферации, которые рентгенологически обычно характеризуются развитием остеосклероза, синдесмофитов, а также анкилозированием суставов.

К настоящему времени для выявления и определения тяжести повреждения позвоночника и его динамики при аксСпА разработано немало методов оценки [1–6]. По рекомендации группы OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology – Оценка исходов в ревматологии), с этой целью следует использовать mSASSS (the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score – модифицированный Стокский позвоночный счет при анкилозирующем спондилите – АС) [7]. Однако на ранних стадиях болезни ранее разработанные для оценки прогрессирования индексы, и в первую очередь mSASSS, по нашему мнению, малопригодны. Это связано в первую очередь с тем, что имеется определенная последовательность развития во времени структурных изменений позвоночника при аксСпА. Обычно первые рентгенологически выявляемые изменения костной ткани при этом заболевании появляются в крестцово-подвздошных суставах (КПС), и только затем вовлекаются вышележащие отделы позвоночника. И эта последовательность нарушается очень редко. Также следует отметить, что у части больных поражение шейного или поясничного отдела позвоночника (анализ которых обязателен при расчете mSASSS) возникает значительно позднее первых изменений КПС.

Кроме того, подсчет mSASSS – трудоемкий процесс, который невозможно будет внедрить в реальную клиническую практику, его использование требует дополнительного обучения рентгенологов и финансовых затрат, увеличения времени на описание снимков и подсчета структурных изменений одновременно трех областей аксиального скелета (костей таза, поясничного и шейного отделов позвоночника).

В связи с этим в настоящее время имеется большая потребность в такой системе оценки прогрессирования аксСпА для реальной клинической практики, которая будет, с одной стороны, удобна для выявления и оценки рентгенологических изменений на ранних стадиях заболевания, а с другой – малозатратна. В определенной мере этому требованию удовлетворяют системы счета, предложенные L.J. Kennedy и соавт. [2], и разработанный на его основе BASRI-spine (The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index – Батский рент-

генологический индекс АС; spine – спина) [3]. Однако эти методы разрабатывались в те годы, когда основное внимание уделялось диагностике АС и оценке его динамики, в том числе на поздних стадиях болезни, поэтому для их расчета требовались рентгенограммы таза, поясничного и шейного отделов позвоночника. В настоящее время, когда основной задачей является ранняя диагностика болезни, такой подход не совсем уместен. К тому же он требует дополнительных знаний и умений от рентгенологов, которые в реальной практике оценивают снимки. Также для рутинной практики такой объем исследований нежелателен с этической и финансовой точки зрения.

Поскольку при рентгенографии наиболее ранние изменения у больных аксСпА могут быть обнаружены в области КПС, мы сконцентрировали свое внимание на использовании обзорного снимка таза для оценки прогрессирования болезни на ранних ее стадиях. Кроме того, в первые годы заболевания изменения костных структур позвоночника либо совсем отсутствуют, либо выражены столь слабо, что для краткосрочного динамического анализа могут быть не пригодны.

Целью нашего исследования была разработка метода оценки рентгенологического прогрессирования сакроилиита (СИ) на ранних стадиях аксСпА.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты из когорты **КоРСаР** (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Набор клинического материала и методы обследования пациентов были описаны нами ранее [8]. Исследование включено в план фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с поддержкой ФАНО под номером 0514-2016-0022 и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

В настоящее время в КоРСаР включено 164 пациента. В анализ вошли 68, наблюдавшиеся не менее 2 лет и имевшие обзорные снимки костей таза во время включения в когорту, а также через 1 и 2 года после начала наблюдения. Средний возраст 68 больных на момент включения в когорту составил $28,5 \pm 5,8$ года при средней длительности болезни $24,1 \pm 15,4$ мес. Пациенты по полу распределялись практически поровну: мужчины составляли 51,5%, женщины – 48,5%. Позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных. Некоторые клинические парамет-

ры пациентов на момент включения и через 2 года после начала наблюдения представлены в таблице.

Можно видеть, что медиана острофазовых показателей воспаления – СОЭ и уровня С-реактивного белка – исходно не была высокой (10,0 мм/ч и 5,1 мг/л соответственно), а спустя 2 года еще больше снизилась (до 6,0 мм/ч и 2,07 мг/л соответственно; $p < 0,05$). Медиана значений индекса BASDAI за этот период снизилась с 3,5 до 2,1 ($p < 0,05$). В момент включения в исследование из 68 больных периферический артрит имели 27,9% (в виде моно- и олигоартрита), а через 2 года – лишь около 6% ($p < 0,05$). Медиана числа воспаленных энтезисов (MASSES) также снизилась с 1,0 до 0,0 ($p < 0,05$). Отмечалось улучшение функционального статуса (снижение BASFI с 1,0 до 0,35; $p < 0,05$).

Обзорная рентгенография костей таза и ее оценка проводились согласно рекомендациям, описанным нами ранее [9]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии СИ снимки пересматривались и выносилось согласованное решение.

Для оценки прогрессирования болезни нами был разработан новый показатель – суммарная стадия рентгенологического СИ (срСИ), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента путем определения суммы стадий СИ в левом и правом КПС. В свою очередь, для расчета скорости прогрессирования рентгенологических изменений КПС за год применялась следующая формула:

$$\text{Скорость прогрессирования } pСИ = \frac{(\text{срСИ}^2 - \text{срСИ}^1) \times 12}{\text{Период интереса}},$$

где срСИ¹ – исходное значение срСИ, срСИ² – значение срСИ в динамике периода интереса.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану (Me), минимальное и максимальное значения, а также межквартильный диапазон [25-й;

75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался χ^2 .

Результаты

Как упоминалось выше, в анализ рентгенологического прогрессирования СИ вошли 68 больных с ранним аксСпА. Рис. 1 показывает распределение пациентов по срСИ исходно (рис. 1, а) и через 2 года наблюдения (рис. 1, б).

В начале исследования более 40% пациентов имели срСИ < 4, что указывает на отсутствие определенного СИ (двустороннего СИ II стадии и выше или одностороннего СИ III стадии), а у нескольких больных срСИ были минимальны – 0 или 1. Через 2 года картина значительно изменилась. Пациентов с срСИ, равным 0 или 1, не было, зато значительно чаще встречались более продвинутые стадии СИ.

Медиана разности срСИ в начале исследования и через 2 года (Δ срСИ) составила 0 [0; 1,0]. За исследуемый период практически у 60% больных не наблюдалось прогрессирования срСИ, т. е. Δ срСИ у них составила 0, у 12 (18%) и 13 (19%) человек – 1 и 2 балла соответственно, и по одному больному имели срСИ 3, 4 и 7 баллов (рис. 2).

Во время исходного визита пациенты с Δ срСИ=0 и с Δ срСИ > 0 не различались по возрасту, полу, длительности заболевания, частоте носительства HLA-B27 и основным клиническим параметрам (боли в суставах, артрит, энтезит и др.).

Клиническая характеристика больных

Клинические параметры	Исходно (n=68)	После 2 лет наблюдения (n=68)	P
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]	6,0 [4,0; 15,0]	0,036
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,2; 21,3]	2,07 [0,75; 8,3]	<0,0001
ASDAS-СРБ, M±σ [25-й; 75-й перцентили]	2,4±1,1 [0,5; 5,2]	1,7±1,0 [0,4; 5,8]	<0,0001
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,75; 5,05]	2,1 [1,05; 3,1]	<0,0001
Число пациентов с периферическим артритом, n (%)	19 (27,9)	4 (5,8)	<0,0001
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0,002
MASSES, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]	0,025
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,3; 2,5]	0,35 [0; 1,2]	<0,0001

Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

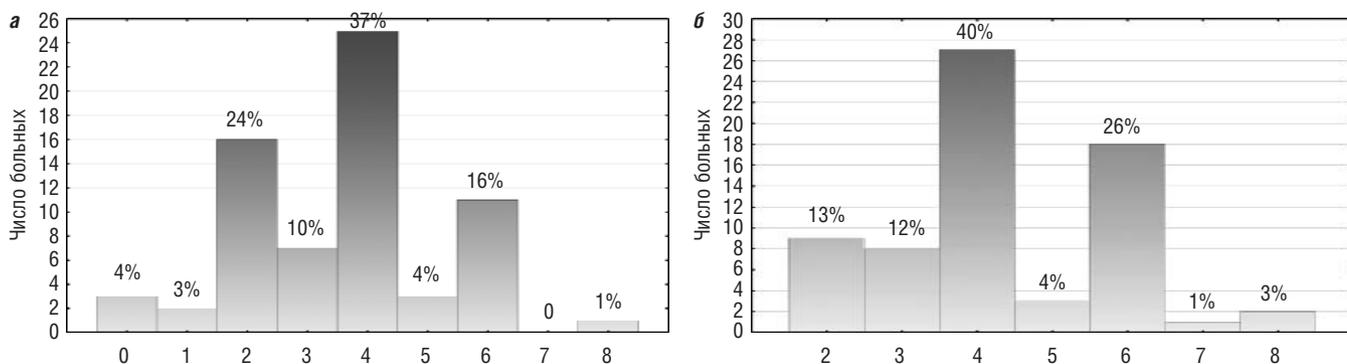


Рис. 1. Распределение срСИ у пациентов когорты КорСаР исходно (а) и через 2 года наблюдения (б)

Среднее значение ссрСИ исходно составило $3,5 \pm 1,6$, а спустя 2 года увеличилось на 0,8 – до $4,3 \pm 1,5$ ($p=0,006$; рис. 3), показывая тенденцию постепенного нарастания от года к году, т. е. указывает на медленное, но постоянное прогрессирование этого признака.

Скорость прогрессирования при включении пациентов в исследование в общей группе составила в среднем 1,75 за год (условно было принято, что в начале заболевания у пациентов не было СИ, т. е. ссрСИ тогда равнялась 0)

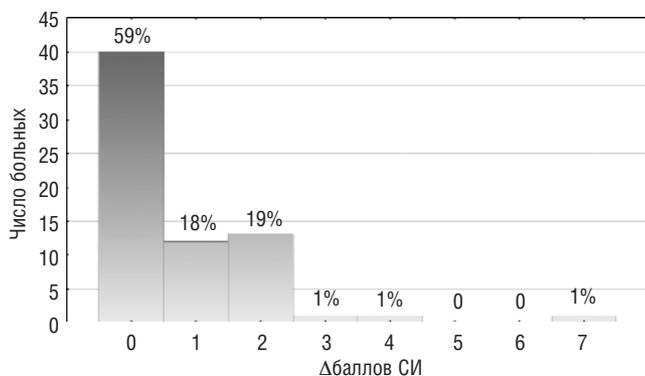


Рис. 2. Распределение ΔсрСИ после 2 лет наблюдения

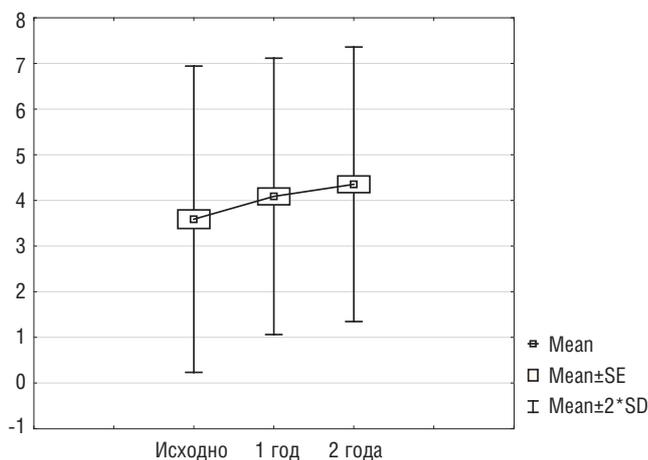


Рис. 3. Динамика ссрСИ в течение 2 лет наблюдения

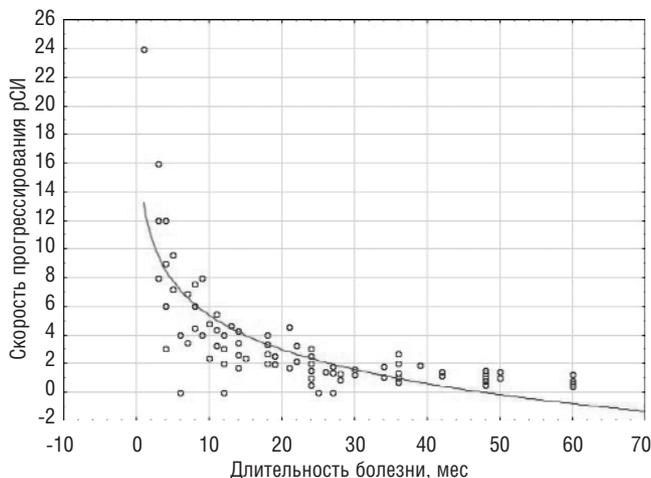


Рис. 4. Зависимость скорости прогрессирования СИ от длительности болезни

и замедлилась до 0,4 за год в период активного наблюдения за больными.

При корреляционном анализе скорости прогрессирования СИ и основных клинических и лабораторных показателей аксСпА была выявлена сильная обратная связь только с длительностью воспалительной боли в спине ($r=-0,86$). На основании этих данных построен график распределения скорости прогрессирования СИ в зависимости от длительности болезни (рис. 4).

Представленная на рис. 4 обратная логарифмическая зависимость показывает, что чем больше длительность заболевания, тем медленнее прогрессирует рентгенологический СИ при аксСпА.

Следует также отметить, что из 68 пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет критериям диагноза АС на момент включения в исследование соответствовали 40 (58,8%), а через 2 года – 51 (75,0%; $p=0,047$), т. е. у 11 (39,3%) больных нерентгенологическим аксСпА развился АС.

Обсуждение

В первые годы заболевания прогрессирование аксСпА слабо выражено в позвоночнике и в первую очередь связано с нарастанием стадии СИ, выявляемого при рентгенографическом исследовании костей таза, причем при первичном диагностическом поиске, когда заподозрен диагноз аксСпА, пациенту необходимо делать только обзорный снимок таза, а снимки поясничного отдела позвоночника и, особенно, шейного отдела проводить не обязательно. В первую очередь это связано с тем, что в критерии как аксСпА, так и самого АС рентгенологические признаки поражения разных отделов позвоночника не входят.

Наши результаты показали, что у больных аксСпА СИ прогрессирует по-разному. У большинства (60%) за 2 года наблюдения прогрессирования заболевания не было выявлено. В то же время имеется небольшая группа больных с быстрым прогрессированием, и у них за указанный период времени стадия СИ может увеличиться на 2–3 пункта с обеих сторон. Прогрессирование СИ у наших пациентов в начале болезни было более быстрым, а затем замедлялось. Причину этого явления в настоящее время объяснить мы не можем, хотя возможно, что своевременно начатая терапия и постоянный контроль за активностью болезни, которые проводились больным нашей когорты, сыграли здесь не последнюю роль.

В когорте КоРСаР на момент включения в исследование 40 (58,8%) пациентов соответствовали диагнозу АС, т. е. имели двусторонний рентгенологический СИ II стадии и выше, а за 2 года наблюдения он был диагностирован еще в 11 случаях. Таким образом, за анализируемый период у 39% больных нерентгенологический аксСпА прогрессировал до развернутой стадии АС.

Заключение

Предложенная нами методика определения ссрСИ легко выполнима в реальной клинической практике, не приводит к дополнительной лучевой нагрузке пациента и экономически более целесообразна, так как для диагностики аксСпА в любой ситуации необходимо делать обзорный снимок костей таза и повторять его в динамике. Она позволяет следить за прогрессированием заболевания на ранних стадиях, когда у пациентов еще не появились рентгенологические признаки поражения позвоночника, такие как синдесмофиты.

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1991;30:330-5. doi: 10.1093/rheumatology/30.5.330
2. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, et al. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol.* 1995;34:767-70. doi: 10.1093/rheumatology/34.8.767
3. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I
4. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol.* 1999;26:988-92.
5. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503
6. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum.* 2009;61:764-71. doi: 10.1002/art.24425
7. Van der Heijde D, Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J Rheumatol.* 2005;32:2048-9.
8. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив.* 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(5):33-7 (In Russ.)].
9. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):175-81 [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):175-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181