

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2016 (54)
приложение 1

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой,
Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»

Главный редактор

Е.Л. Насонов – д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров – д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – Academician of the Russian Academy of
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.Н. Александрова – д.м.н., Москва, Россия

Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Р.М. Балабанова – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко – д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов – д.м.н., Москва, Россия

Д.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия

Н.Н. Кузьмина – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ю.В. Муравьев – д.м.н., профессор, Москва, Россия

И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия

Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шостак – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ш.Ф. Эрдес – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин – профессор, Париж, Франция

Р.Ф. ван Волленховен – профессор, Стокгольм, Швеция

А. Гаспарян – профессор, Бирмингем, Великобритания

Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия

М. Кутоло – профессор, Генуя, Италия

Дж.С. Смолен – профессор, Вена, Австрия

Е. Файст – ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova – Professor, DM, Moscow, Russia

E.N. Aleksandrova – DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva – DM, Moscow, Russia

L.P. Anan'eva – Professor, DM, Moscow, Russia

R.M. Balabanova – Professor, DM, Moscow, Russia

A.A. Baranov – Professor, DM, Yaroslavl, Russia

B.S. Belov – DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko – DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov – DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev – DM, Moscow, Russia

N.N. Kuz'mina – Professor, DM, Moscow, Russia

Yu.V. Murav'ev – Professor, DM, Moscow, Russia

I.P. Nikishina – PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova – DM, Moscow, Russia

T.M. Reshetnyak – Professor, DM, Moscow, Russia

A.V. Smirnov – DM, Moscow, Russia

N.A. Shostak – Professor, DM, Moscow, Russia

Sh.F. Erdes – Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin – Professor of Medicine, Paris, France

R. van Vollenhoven – Professor of Medicine, Stockholm, Sweden

A. Gasparyan – Professor of Medicine, Birmingham, UK

N. Damianov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

M. Cutolo – Professor of Medicine, Genoa, Italy

J.S. Smolen – Professor of Medicine, Vienna, Austria

E. Feist – Professor Assistant, Berlin, Germany

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
 В.В. Бадюкин, Москва, Россия
 А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
 А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия
 И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
 А.Е. Каратеев, Москва, Россия
 В.Н. Коваленко, Киев, Украина
 В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
 Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
 А.М. Лила, Санкт-Петербург, Россия
 Г.В. Лукина, Москва, Россия
 В.И. Макарова, Архангельск, Россия
 Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
 Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
 В.П. Павлов, Москва, Россия
 С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
 А.П. Ребров, Саратов, Россия
 Я.А. Сигидин, Москва, Россия
 Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
 В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
 Т.М. Черных, Воронеж, Россия
 Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
 С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
 V.V. Badokin, Moscow, Russia
 A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
 A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia
 I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
 A.E. Karateev, Moscow, Russia
 V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
 V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
 N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
 A.M. Lila, St. Petersburg, Russia
 G.V. Lukina, Moscow, Russia
 V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
 L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
 E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
 V.P. Pavlov, Moscow, Russia
 S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
 A.P. Rebrov, Saratov, Russia
 Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
 N.F. Soroka, Minsk, Belarus
 V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
 T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
 N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
 S.S. Yakushin, Ryazan, Russia



Фото на обложке:
 Старкова А.С., Эрдеc Ш.Ф.
 «Сложности в диагностике
 идиопатического гиперостоза
 скелета (болезни Форестье)».
 Рентгенограмма таза
 больного К. Сакроилиит
 с частичным анкилозиро-
 ванием КПС с двух сторон,
 множественные
 энтезопатии

Издательская группа АРР:
 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
 Тел.: главный редактор (499) 614-4490
 ответственный секретарь (499) 614-4285
 зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова
 (499) 614-4490
 e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал
 обязательна.

Свидетельство о регистрации средства
 массовой информации в Государственном
 комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
 от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
 ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
 2016;54(Прил. 1):1–132
 © ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:
 ООО «ИМА-ПРЕСС»
 Тел.: (495) 926-7814
 Отпечатано в типографии «Логан»
 Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
 36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации
 основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата
 и доктора медицинских наук.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Изучение спондилоартритов в России: от В.М. Бехтерева до наших дней	5
<i>Годзенко А.А., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2	10
<i>Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Абдулганиева Д.Э., Виноградова И.Б., Евстигнеева Л.П., Елонаков А.В., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Сальникова Т.С., Самигуллина Р.Р., Сороцкая В.Н., Шкиль Л.М.</i>	
Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА)	15
<i>Логинова Е.Ю., Коротаяева Т.В., Смирнов А.В., Глазков А.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	
Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом	20
<i>Маркелова Е.И., Коротаяева Т.В., Новикова Д.С., Логинова Е.Ю., Глухова С.И.</i>	
Сравнительная оценка пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом	25
<i>Черенцова И.А., Оттева Э.Н., Островский А.Б.</i>	
Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите?	29
<i>Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом	33
<i>Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Бадокин В.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите?	38
<i>Дубинина Т.В., Кузяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита	43
<i>Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Соловьев С.К., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения	49
<i>Раскина Т.А., Малышенко О.С., Пирогова О.А., Волькова М.А.</i>	
Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСаР	55
<i>Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Дёмина А.Б., Губарь Е.Е., Румянцева Д.Г.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита	60
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

ОБЗОРЫ

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)	67
<i>Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаяева Т.В., Лапина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Раскина Т.А., Румянцева О.А., Смирнов А.В., Ситало А.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит	75
<i>Лапина С.А., Дубинина Т.В., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Иванова О.Н., Коротаяева Т.В., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье)	80
<i>Старкова А.С., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Вопросы терапии аксиального спондилоартрита в материалах конгресса EULAR-2015 (Рим, 10–13 июня 2015 г.)	83
<i>Румянцева О.А., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Вопросы ранней диагностики и клинических особенностей аксиального спондилоартрита на Европейском конгрессе ревматологов 2015 г.	87
<i>Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Тезисы докладов конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке». Казань, Татарстан.	97
--	----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Studies of spondyloarthritis in Russia: From V.M. Bekhterev to our days. 5
Godzenko A.A., Erdes Sh.F.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia:
Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2 10
*Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Abduganieva D.E., Vinogradova I.B., Evstigneeva L.P., Elonakov A.V.,
Otteva E.N., Raskina T.A., Salnikova T.S., Samigullina R.R., Sorotskaya V.N., Shkil L.M.*
- Specific features of axial skeleton involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). 15
Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Smirnov A.V., Glazkov A.A., Karateev D.E., Nasonov E.L.
- Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis 20
Markelova E.I., Korotaeva T.V., Novikova D.S., Loginova E.Yu., Glukhova S.I.
- Comparative evaluation of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. 25
Cherentsova I.A., Otteva E.N., Ostrovsky A.B.
- Does bone mineral density change in early axial spondyloarthritis? 29
*Gubar E.E., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rummyantseva O.A., Shubin S.V.,
Godzenko A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Urumova M.M., Erdes Sh.F.*
- Effect of sulfasalazine on the course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis 33
Godzenko A.A., Bochkova A.G., Rummyantseva O.A., Razumova I.Yu., Badokin V.V., Erdes Sh.F.
- Muscle relaxants: Are they needed in ankylosing spondylitis? 38
Dubinina T.V., Kuzyakov S.N., Sukhareva M.L., Erdes Sh.F.
- Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis 43
Rummyantseva O.A., Bochkova A.G., Urumova M.M., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Solovyev S.K., Erdes Sh.F.
- Efficiency of anti-inflammatory therapy in patients with ankylosing spondylitis according to the results of a prospective follow-up study. 49
Raskina T.A., Malyshenko O.S., Pirogova O.A., Volykova M.A.
- The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaR cohort. 55
Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Rummyantseva O.A., Dyomina A.B., Gubar E.E., Rummyantseva D.G.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- Interleukin-17A is a new target of anticytokine therapy for ankylosing spondylitis 60
Erdes Sh.F.

REVIEWS

- Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis,
including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety
(draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). 67
*Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Otteva E.N., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Godzenko A.A.,
Dubikov A.A., Dubinina T.V., Ivanova O.N., Korotaeva T.V., Lapshina S.A., Nesmeyanova O.B.,
Nikishina I.P., Raskina T.A., Rummyantseva O.A., Smirnov A.V., Sitalo A.V., Erdes Sh.F.*
- Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. 75
*Lapshina S.A., Dubinina T.V., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A.,
Dubikov A.A., Ivanova O.N., Korotaeva T.V., Nesmeyanova O.B., Nikishina I.P., Otteva E.N.,
Raskina T.A., Rebrov A.P., Rummyantseva O.A., Sitalo A.V., Smirnov A.V., Erdes Sh.F.*

CLINICAL OBSERVATIONS

- Difficulties in the diagnosis of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier's disease) 80
Starkova A.S., Erdes Sh.F.

INFORMATION

- Problems in the therapy of axial spondyloarthritis in the proceedings of the EULAR Congress 2015 (Rome, 10–13 June 2015) 83
Rummyantseva O.A., Erdes Sh.F.
- The early diagnosis and clinical features of axial spondyloarthritis at the European Congress of Rheumatology 2015 87
Gubar E.E., Erdes Sh.F.

ABSTRACTS

- Abstracts of the Conference «Salikhov Readings. Spondyloarthritis in the 21st century», Kazan, Tatarstan 97

Изучение спондилоартритов в России: от В.М. Бехтерева до наших дней

Годзенко А.А.^{1,2}, Эрдес Ш.Ф.²

¹ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования»
Минздрава России,
Москва, Россия;
²ФГБНУ Научно-
исследовательский
институт ревматологии
им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия
¹125993 Москва,
ул. Баррикадная, 2/1;
²115522 Москва,
Каширское шоссе, 34А

¹Russian Medical
Academy of
Postgraduate Education,
Ministry of Health of
Russia, Moscow,
Russia; ²V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia
¹2/1, Barrikadnaya St.,
Moscow 125993; ²34A,
Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Алла
Александровна
Годзенко;
alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko;
alla1106@mail.ru

Поступила 20.01.16

Кратко изложена история изучения спондилоартритов — от трудов выдающегося российского невролога В.М. Бехтерева до настоящего времени. Особо освещаются результаты исследований представителей научной школы профессора Э.Р. Агабабовой, организатора первой лаборатории спондилоартритов в России. Показаны основные направления исследований, проводимых в настоящее время в нашей стране. Для ссылки: Годзенко АА, Эрдес ШФ. Изучение спондилоартритов в России: от В.М. Бехтерева до наших дней. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):5-9.

STUDIES OF SPONDYLOARTHRITIS IN RUSSIA: FROM V.M. BEKHTEREV TO OUR DAYS
Godzenko A.A.^{1,2}, Erdes Sh.F.²

The paper briefly describes the history of spondyloarthritis studies from the works of the outstanding Russian neurologist V.M. Bekhterev up to the present time. Special emphasis is laid on the results of the representatives of the scientific school of Professor E.R. Agababova, an organizer of the first laboratory of spondyloarthritis in Russia. The major areas of the investigations that are currently under way in Russia are shown.

For reference: Godzenko AA, Erdes ShF. Studies of spondyloarthritis in Russia: From V.M. Bekhterev to our days. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):5-9.
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-5-9>

*Посвящается памяти организатора
и первого руководителя лаборатории
спондилоартритов в России
профессора Э.Р. Агабабовой*

Изучение спондилоартритов (СПА) — активно развивающаяся в последнее десятилетие область ревматологии, корнями уходящая в далекое прошлое.

В России начало этой работе было положено в конце XIX в., когда В.М. Бехтерев в журнале «Врач» опубликовал статью «Одервенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания» [1], в которой описал больных с анкилозированием позвоночника. В последующие годы им был опубликован еще ряд статей по этой теме [2], а также под его руководством в психоневрологической клинике Санкт-Петербурга выполнена диссертация Р.Я. Голант «О неподвижности позвоночника» [3], в которой не только описана клиническая картина болезни, сопровождающей анкилозом позвоночного столба, но и приводятся результаты его гистологического исследования.

Примерно в это же время выдающийся дерматолог, основоположник отечественной дерматовенерологии А.Г. Полотебнов впервые в России упоминает артрит, ассоциированный с псориазом. В дальнейшем симптоматика костно-суставных поражений при псориазе была изложена им в сборнике «Дерматологические исследования» в 1887 г. [4].

Однако в то время клиницисты были еще далеки от понимания взаимосвязи между такими состояниями, как анкилоз позвоночника, артрит, псориаз, уретрит. Так, даже в более поздних отечественных классификациях

ревматических болезней, увидевших свет в первой половине XX в., анкилозирующий спондилит (АС) относился к инфекционно-воспалительным заболеваниям суставов, а в рубрике «Артриты, связанные с другими заболеваниями» фигурировали артрит при псориазе и артрит при синдроме Рейтера (который стоял в одном ряду с дерматомиозитом и склеродермией) [5].

Переломным этапом развития представлений о СПА было создание в начале 70-х годов XX в. М. Moll и V. Wright концепции, в соответствии с которой АС, псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артрит при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) были отграничены от ревматоидного артрита (РА) и объединены в одну группу на основании общих клинических, генетических и рентгенологических признаков [6, 7]. Практически с этого же времени начинается активное изучение СПА в Советском Союзе. Основоположником разработки всех значимых направлений исследований в области СПА в нашей стране можно считать выдающегося российского ревматолога, профессора Э.Р. Агабабову, которая создала и с 1989 по 2002 г. возглавляла лабораторию спондилоартритов в Институте ревматологии АМН СССР (в настоящее время — ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой). С 2002 по 2008 г. лабораторию возглавлял д.м.н. Н.В. Бунчук, а с 2009 г. по настоящее время — профессор, д.м.н. Ш.Ф. Эрдес.

Одним из приоритетных направлений работы лаборатории спондилоартритов с начала 70-х годов прошлого века было изучение РеА. В этой сфере были выполнены новаторские для того времени исследования. Э.Р. Агабабовой и ее сотрудникам совместно с известным микробиологом профессором А.А. Шаткиным одним из первых в мире удалось выделить и культивировать штаммы хламидий из синовиальной ткани больных РеА, что подтверждало этиологическую роль этой инфекции в развитии болезни [8]. С.В. Шубиным и соавт. [9] были обнаружены атипичные мелкие формы хламидий в суставах больных с хроническим течением РеА, что позволило говорить о возможности длительной персистенции этого микроорганизма в тканях сустава [9]. Помимо хламидийной инфекции, в лаборатории СпА тщательно изучались клинические проявления урогенитальных [10] и постэнтероколитических РеА [11], их рентгенологические [12] и морфологические [13] особенности, роль циркулирующих бактериальных антигенов и антител к ним при РеА [14]. Проспективное наблюдение позволило говорить о тенденции к хроническому течению урогенного РеА и возможности эволюции его в типичный АС [15]. Сотрудники лаборатории предложили один из первых вариантов диагностических критериев урогенитального РеА [16]. Успешно разрабатывались также различные методы лечения РеА; в рамках этой работы оценивались возможности antimicrobных препаратов и их влияние на течение урогенного артрита [17], эффективность салазопиридазина и бифидумбактерина при постэнтероколитическом РеА [18].

Одновременно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой активно изучались эпидемиологические, генетические, клинико-диагностические аспекты АС. Была подтверждена тесная ассоциация HLA-B27 с развитием болезни и его тесная корреляция с распространенностью АС в разных регионах России [19]. В ряде публикаций освещены вопросы клинических проявлений, течения, прогноза различных вариантов АС, вопросы дифференциальной диагностики периферического суставного синдрома [20]. Дана характеристика клинических особенностей АС у женщин [21] и детей [22], проведена комплексная оценка эффективности и переносимости различных лекарственных препаратов для лечения АС: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина, метотрексата [24].

В 80–90-е годы прошлого века проводились работы по изучению клинических вариантов суставного синдрома при ПсА, роли микроциркуляторных и гемореологических нарушений в развитии ПсА и их корреляции с воспалительной активностью болезни [25], оценке эффективности базисных противовоспалительных препаратов [26], уточнению принципов дифференциальной диагностики ПсА [27], а также генетические исследования семей больных псориазом и ПсА [28]. Важным результатом этих исследований явились разработка и апробация отечественных диагностических критериев ПсА [29], которые оказались высоко чувствительными и специфичными и наиболее полно отражали весь спектр клинических проявлений этого заболевания.

Э.Р. Агабабова впервые в России обратила внимание на возможность существования у одного пациента симптомов двух и более СпА, отражением чего явилась работа, характеризующая сочетанные формы СпА [30].

В 2000-е годы продолжалась научно-исследовательская работа по всем направлениям изучения СпА. Активно внедрялись новые методики оценки активности воспаления, изучались возможности визуализации воспалительных изменений в позвоночнике, крестцово-подвздошных суставах с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) [31]. Под руководством д.м.н. Н.В. Бунчука инициированы продолжающиеся в настоящее время комплексное клинико-инструментальное исследование поражения тазобедренного сустава при АС, а также поиск возможностей эффективного раннего воздействия на коксит [32, 33].

Качественно новый этап изучения СпА в мире и в России связан с началом использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), которые не только открыли новые перспективы лечения, но и расширили горизонты научных исследований в этой области. Первым в нашей стране проспективным исследованием эффективности и переносимости инфликсимаба у большой группы больных АС была работа О.А. Румянцевой [34], выполненная под руководством д.м.н. Н.В. Бунчука в 2010 г. В последующие годы продолжилось изучение результатов использования различных ГИБП при АС [35] и ПсА [36, 37].

В 2006 г., вскоре после кончины Э.Р. Агабабовой, была учреждена Премия ее имени за научные работы, имеющие важное значение для изучения СпА. Премия была учреждена и финансируется детьми Э.Р. Агабабовой при научном и информационном содействии ее коллег и учеников, а также Президиума Ассоциации ревматологов России. Премия вручалась дважды. Первая Премия в 2009 г. была вручена профессору В.В. Бадокину за комплекс научных работ, посвященных изучению ПсА. В.В. Бадокин — один из ведущих в России специалистов в области ПсА, который внес большой вклад в изучение ряда клинических и терапевтических аспектов этого заболевания, в том числе в разработку классификации и диагностических критериев, ранней диагностики, интенсивных методов лечения ПсА с использованием высоких доз метотрексата [38, 39]. В 2013 г. вторым лауреатом Премии стала А.Г. Бочкова за серию научных работ по диагностике и лечению АС.

Учреждение Премии способствовало углублению и расширению географии научных исследований в сфере СпА, укреплению научного сотрудничества между ревматологами из разных регионов России.

В настоящее время широкомасштабные исследования по проблемам СпА продолжаются как в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, так и в ревматологических центрах Казани, Санкт-Петербурга, Саратова, Кемерово, Хабаровска, Оренбурга и других городов. Изучаются различные проявления АС, в том числе поражение периферических суставов [40], остеопороз [21, 42], внескелетные изменения [43–45]. Большое внимание уделяется проблемам ранней диагностики АС, вопросам трудоспособности, разработке терапии и оценке эффективности и безопасности современных методов лечения, системе организации помощи больным [46–50].

Изучение вариантов течения и подходов к лечению СпА с ювенильным началом, проблем диагностики и дифференциальной диагностики проводится в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста под руководством к.м.н. И.П. Никишиной.

В последние годы активно внедряются принципы и подходы к ранней диагностике ПСА [51], разрабатываются эффективные методы лечения на ранней стадии в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» [52].

В 2014 г. по инициативе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», при участии ведущих специалистов в области изучения СПА, а также общественной организации пациентов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» была соз-

дана Экспертная группа по изучению Спондилоартритов (ЭкСпА), призванная координировать научные и клинические исследования, посвященные СПА, разрабатывать вопросы терминологии, классификации и стандарты лечения заболеваний этой группы.

Данное приложение к журналу «Научно-практическая ревматология» целиком посвящено СПА и призвано показать многообразие проводимых в России исследований по данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

- Бехтерев ВМ. Одервенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания. *Врач.* 1892;36:899-903 [Bekhterev VM. Spine stiffness to bending of it as a special form of the disease. *Vrach.* 1892;36:899-903 (In Russ.)].
- Бехтерев ВМ. Об одервенелости или сращении позвоночника с нервным симптомокомплексом. *Русский врач.* 1913;30:1053-6 [Bekhterev VM. On stiffness or fusion of the spine with a nervous symptom. *Russkii Vrach.* 1913;30:1053-6 (In Russ.)].
- Голант РЯ. О неподвижности позвоночника. Дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 1913 [Golant RYa. *O nepodvizhnosti pozvonochnika.* Diss. ... dokt. med. nauk [About spine immobility. Diss. ... Doctor. med. sci.]. Sankt-Peterburg; 1913].
- Полотебнов АГ. Дерматологические исследования. Санкт-Петербург; 1887 [Polotebnov AG. *Dermatologicheskie issledovaniya* [Dermatological research]. Sankt-Peterburg; 1887].
- Нестеров АИ. Рабочая классификация и номенклатура болезней суставов. Клиническая медицина. 1947;6 [Nesterov AI. The Working classification and nomenclature of diseases of the joints. *Klinicheskaya Meditsina.* 1947;6 (In Russ.)].
- Wright V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis. *Clin Orthop.* 1979 Sep;143:814.
- Wright V, Moll M. Seronegative polyarthritis. Amsterdam and New York: North Holland Press; 1976. 488 p.
- Шаткин АА, Агабабова ЭР, Мартынова ВР. Изучение этиологической роли гальпроев — микроорганизмов группы ПТЛ — при заболеваниях суставов. Вопросы ревматизма. 1973;(2):9-12 [Shatkin AA, Agababova ER, Martynova VR. The study of the etiological role of galprovy — PTL group of microorganisms — in diseases of the joints. *Voprosy Revmatizma.* 1973;(2):9-12 (In Russ.)].
- Шубин СВ, Орлова ОЕ, Зотова ИР. О персистенции хламидий при болезни Рейтера. В кн.: Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. Москва; 1990. С. 61-2 [Shubin SV, Orlova OE, Zotova IR. On the persistence of chlamydia during Reiter's disease. In: *Aktual'nye mikrobiologicheskie i klinicheskie problemy khlamidiinykh infektsii* [Recent microbiological and clinical problems of chlamydial infections]. Moscow; 1990. P. 61-2].
- Шубин СВ, Орлова ОЕ, Сидельникова СМ. Хламидии и болезнь Рейтера. В кн.: Шаткин АА, редактор. Хламидийные инфекции. Москва; 1986. С. 73-6 [Shubin SV, Orlova OE, Sidel'nikova SM. Chlamydia and Reiter's disease. In: Shatkin AA, editor. *Khlamidiinye infektsii* [Chlamydial infections]. Moscow; 1986. P. 73-6].
- Сидельникова СМ. Клинико-патогенетические аспекты реактивных артритов при некоторых кишечных и урогенитальных инфекциях. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1991 [Sidel'nikova SM. *Kliniko-patogeneticheskie aspekty reaktivnykh artritov pri nekotorykh kishhechnykh i urogenital'nykh infektsiyakh.* Diss. ... dokt. med. nauk [Clinico-pathogenetic aspects of reactive arthritis in some intestinal and urogenital infections. Diss. ... Doctor med. sci. Moscow; 1991].
- Смирнов АВ. Клинико-рентгенологическая характеристика болезни Рейтера. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1995 [Smirnov AV. *Kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika bolezni Reitera.* Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and radiological characteristics of Reiter's disease. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1995].
- Копьева ТН, Сидельникова СМ, Агабабова ЭР. Клинико-морфологические аспекты артрита при болезни Рейтера. *Терапевтический архив.* 1986;(7):23-9 [Kop'eva TN, Sidel'nikova SM, Agababova ER. Clinical and morphological aspects of arthritis with Reiter's disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 1986;(7):23-9 (In Russ.)].
- Бельский АГ. Циркулирующие бактериальные антигены и антитела к ним при реактивных артритах. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1988 [Belen'kii AG. *Tsirkuliruyushchie bakterial'nye antigeny i antitela k nim pri reaktivnykh artritakh.* Diss. ... kand. med. nauk [Circulating bacterial antigens and antibodies thereto with reactive arthritis. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1988].
- Киселева НМ. Клиника и дифференциальная диагностика хронического урогенного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2000 [Kiseleva NM. *Klinika i differentsial'naya diagnostika khronicheskogo urogennogo artrita.* Diss. ... kand. med. nauk [Clinic and differential diagnosis of chronic arthritis urinogenous. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2000].
- Shubin SV, Agababova ER, Soldatova SI. Diagnostic criteria of urogenital reactive arthritis. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 1995;(5):384.
- Урумова ММ. Влияние азитромицина и ломефлоксацина на хламидийную инфекцию при урогенном реактивном артрите и периферическом варианте анкилозирующего спондилоартрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2000 [Urumova MM. *Vliyanie azitromitsina i lomefloksatsina na khlamidiinuyu infektsiyu pri urogennom reaktivnom artrite i perifericheskom variante ankiлоziruuyushchego spondiloartrita.* Diss. ... kand. med. nauk [Effect of azithromycin for chlamydial infection lomefloxacin when hurricane reactive arthritis and peripheral form of ankylosing spondylitis. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2000].
- Рубцов ОВ, Бевз НИ, Агабабова ЭР, Гончарова ГИ. Эффективность бифидумсодержащих препаратов при энтерогенных реактивных артритах. *Терапевтический архив.* 1991;(5):33-6 [Rubtsov OV, Bevz NI, Agababova ER, Goncharova GI. The effectiveness of drugs in bifido endogenous reactive arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1991;(5):33-6 (In Russ.)].
- Эрдес ШФ. Эпидемиология спондилоартропатий и HLA-B27 среди этнических групп населения Российской Федерации. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1998 [Erdes ShF. *Epidemiologiya spondiloartropatii i HLA-V27 sredi etnicheskikh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii.* Diss. ... dokt. med. nauk [Epidemiology spondyloarthropathies and HLA-B27 among the ethnic groups of the Russian population. Diss. ... Doctor. med. sci.]. Moscow; 1998].
- Гусейнов НИ. Анкилозирующий спондилоартрит: особенности патогенеза, клиника, эволюция и прогноз различных клинических форм. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1990 [Guseinov NI. *Ankiлоziruuyushchii spondiloartrit: osobennosti patogenezа, klinika, evolyutsiya i prognoz razlichnykh klinicheskikh form.* Diss. ... dokt. med. nauk. Moscow; 1990 [Guseinov NI. *Ankiлоziruuyushchii spondiloartrit:*

- osobnosti patogeneza, klinika, evolyutsiya i prognoz razlichnykh klinicheskikh form. Diss. ... dokt. med. nauk* [Ankylosing spondylitis: Features of the pathogenesis, clinical features, evolution and prognosis of various clinical forms. Diss. ... Doctor. med. sci.]. Moscow; 1990].
21. Лебедева ОИ. Анкилозирующий спондилоартрит у женщин. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1993 [Lebedeva OI. *Ankiloziruyushchii spondiloartrit u zhenshchin. Diss. ... kand. med. nauk* [Ankylosing spondylitis in women. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1993].
 22. Никишина ИП. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит: клиника и особенности течения. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2001 [Nikishina IP. *Yuvenil'nyi ankiloziruyushchii spondiloartrit: klinika i osobnosti techeniya. Diss. ... kand. med. nauk* [Juvenile ankylosing spondylitis: clinical features and features of a current. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2001].
 23. Бурдейный АП. Методы оценки и эффективность современных противовоспалительных и иммуностимулирующих препаратов при болезни Бехтерева. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1980 [Burdeinyi AP. *Metody otsenki i effektivnost' sovremennykh protivovospalitel'nykh i immunostimuliruyushchikh preparatov pri bolezni Bekhtereva. Diss. ... kand. med. nauk* [Assessment methods and effectiveness of modern anti-inflammatory and immune stimulating agents in ankylosing spondylitis. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1980].
 24. Челелева СН. Сравнительная оценка эффективности сульфасалазина и метотрексата в терапии анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева). Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2002 [Chepeleva SN. *Sravnitel'naya otsenka effektivnosti sulfasalazina i metotretsata v terapii ankiloziruyushchego spondiloartrita (bolezni Bekhtereva). Diss. ... kand. med. nauk* [Comparative evaluation of the effectiveness of sulfasalazine and methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis (Behrerev's disease)]. Moscow; 2002].
 25. Коротаяева ТВ, Фирсов НН, Мач ЭС и др. Нарушения микроциркуляции при псориатическом артрите. *Терапевтический архив*. 1991;(5):78-82 [Korotaeva TV, Firsov NN, Mach ES, et al. Microcirculatory disorders in psoriatic arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1991;(5):78-82 (In Russ.)].
 26. Бурдейный АП, Коротаяева ТВ, Агабабова ЭР, Харамильо ЛФ. Сравнительная эффективность медленно действующих (базисных) препаратов при псориатическом артрите. *Терапевтический архив*. 1992;(5):54-9 [Burdeinyi AP, Korotaeva TV, Agababova ER, Kharamil'o LF. Comparative efficacy of slow-acting (basic) drugs for psoriatic arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1992;(5):54-9 (In Russ.)].
 27. Трушина ЛС. Разработка дифференциально-диагностических критериев псориатического и ревматоидного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1983 [Trushina LS. *Razrabotka differentsial'no-diagnosticheskikh kriteriev psoriaticheskogo i revmatoidnogo artrita. Diss. ... kand. med. nauk* [The development of differential diagnostic criteria for psoriatic and rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1983].
 28. Эрдес ШФ. Клинико-генетическое исследование поражения суставов при псориазе: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1987 [Erdes ShF. *Kliniko-geneticheskoe issledovanie porazheniya sustavov pri psoriaze: Diss. ... kand. med. nauk* [Clinical and genetic study of joint damage in psoriasis: Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1987].
 29. Агабабова ЭР, Бадокин ВВ, Эрдес ШФ. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита. *Терапевтический архив*. 1989;(12):117-21 [Agababova ER, Badokin VV, Erdes ShF. Development and testing of the diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1989;(12):117-21 (In Russ.)].
 30. Годзенко АА. Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1997 [Godzenko AA. *Osobnosti kliniki i techeniya sochetannykh form seronegativnykh spondiloartritov. Diss. ... kand. med. nauk* [Features of clinic and course of combined forms of seronegative spondyloarthritis. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 1997].
 31. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Румянцева ОА, Бунчук НВ. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных серонегативными спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(3):7-14 [Bochkova AG, Levshakova AV, Romyantseva OA, Bunchuk NV. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in patients with seronegative spondyloarthritides. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-682
 32. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):8-13 [Bochkova AG, Romyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
 33. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
 34. Румянцева ОА. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом и его влияние на лабораторные маркеры воспаления. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2010 [Romyantseva OA. *Effektivnost' i bezopasnost' infliksimaba u bol'nykh ankiloziruyushchim spondilitom i ego vliyaniye na laboratornye markery vospaleniya. Diss. ... kand. med. nauk* [Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis and its effect on laboratory markers of inflammation. Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2010].
 35. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Дубинина ТВ и др. Первый опыт применения адалимумаба у больных анкилозирующим спондилитом: клиническое и МРТ-сопоставление результатов терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):67-74 [Bochkova AG, Romyantseva OA, Dubinina TV, et al. The first experience in using adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: clinical and mricomparisons of the results of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1408
 36. Логинова ЕЮ, Коротаяева ТВ, Климова НВ и др. Первый отечественный опыт применения адалимумаба при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(3):83-7 [Loginova EY, Korotaeva TV, Klimova NV, et al. The first russian experience of adalimumab treatment in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):83-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-448
 37. Корсакова ЮЛ, Годзенко АА, Пчелинцева АО и др. Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):125-33 [Korsakova YuL, Godzenko AA, Pchelintseva AO, et al. Results of ustekinumab treatment in patients with psoriatic arthritis in the Russian Federation according to the data of PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):125-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-125-133

38. Бадочкин ВВ, Корсакова ЮЛ. Интенсивная терапия псориатического артрита: влияние на основные синдромы заболевания. Научно-практическая ревматология. 2006;(4):71-5 [Badokin VV, Korsakova YuL. Intensive therapy of psoriatic arthritis: effects on major disease syndromes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(4):71-5 (In Russ.)].
39. Молочков ВА, Бадочкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. Москва; 2007 [Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriasis i psoriaticeskii artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow; 2007].
40. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ. Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):295-9 [Erdes ShF, Volnukhin EV. Significance of peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):295-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-295-299
41. Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):553-62 [Gubar EE, Erdes SF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):553-62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1548
42. Юшина СА, Бугрова ОВ, Кайсаров ГА. Показатели костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом. Российский аллергологический журнал. 2012;1(1):357-8 [Yushina SA, Bugrova OV, Kaiserov GA. Indicators of bone metabolism and its regulation in patients with ankylosing spondylitis. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2012;1(1):357-8 (In Russ.)].
43. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-6 [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
44. Поддубный ДА, Гайдуква ИЗ, Ребров АП. Вариабельность ритма сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). Терапевтический архив. 2009;(6):56-62 [Poddubnyi DA, Gaidukova IZ, Rebrov AP. Variability of a rhythm of heart in patients with ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2009;(6):56-62 (In Russ.)].
45. Ребров АП, Поддубный ДА, Гайдуква ИЗ. Нарушения автономной регуляции сердечной деятельности у больных псориатическим артритом. Клиницист. 2011;5(2):57-61 [Rebrov AP, Poddubnyi DA, Gaidukova IZ. Violations of autonomic regulation of cardiac activity in patients with psoriatic arthritis. *Klinitsist*. 2011;5(2):57-61 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2011-2-57-61
46. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Васильев АГ, Салихов ИГ. Диагностика и клиническая характеристика анкилозирующего спондилита по данным Городского ревматологического центра г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):38-41 [Myasoutova LI, Lapshina SA, Vasilyev AG, Salikhov IG. The diagnosis and clinical characteristics of ankylosing spondylitis according to the data of the Kazan city rheumatology center. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):38-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-502
47. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-7 [Erdes SF, 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.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245
48. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507-12 [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-507-512
49. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-9 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
50. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Мухина РГ, Салихов ИГ. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):183-6 [Lapshina SA, Myasoutova LI, Mukhina RG, Salikhov IG. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):183-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-183-186
51. Красненко СО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ. Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования суставов кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):149-53 [Krasnenko SO, Loginova EY, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):149-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-642
52. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380

Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2

Эрдес Ш.Ф.¹, Дубинина Т.В.¹, Абдулганиева Д.Э.², Виноградова И.Б.³, Евстигнеева Л.П.⁴, Елонаков А.В.⁵, Оттева Э.Н.⁶, Раскина Т.А.⁷, Сальникова Т.С.⁸, Самигуллина Р.Р.⁹, Сороцкая В.Н.⁸, Шкиль Л.М.¹⁰

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³ГУЗ «Областная клиническая больница №1», Ульяновск, Россия; ⁴Областной ревматологический центр при ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁶ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. Профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ⁷ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия; ⁸ГУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тула, Россия; ⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰МУЗ «Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, 3;
³432017 Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7;
⁴620102 Екатеринбург,

В литературе практически отсутствуют результаты исследований, направленных на изучение клинической картины анкилозирующего спондилита (АС) в реальной практике врачей-ревматологов в России. Между тем такие исследования могут дать информацию не только об эпидемиологических аспектах заболевания, но и о многообразии его клинической картины, медико-социальной значимости, позволяют проводить оценку эффективности терапии и планировать систему медицинских затрат на будущее.

Материал и методы. В начале 2015 г. проведено одномоментное многоцентровое неинтервенционное исследование для уточнения клинической картины АС в реальной практике ревматолога — ЭПИКА2. В исследование было включено 402 больных АС из 10 центров России. Пациентов обследовали по международным стандартам, принятым для данного заболевания.

Результаты и обсуждение. Из 402 больных АС 180 находились на стационарном лечении, а остальные были обследованы во время амбулаторных визитов. Средний возраст пациентов составил 40,8±11,5 года, мужчин было 292 (72,6%), HLA-B27 имели 82,6%. Возраст начала заболевания составил в среднем 27,6 года, а длительность периода от начала болезни до установления диагноза — 85,2 мес. Диагноз в 87,3% случаев установили ревматологи. Индекс BASDAI в среднем составил 4,3±2,1, BASFI — 4,1±1,8. На момент исследования артрит периферических суставов имели 33,1% больных, энтезиты — 37,1%, а дактилит — 1,2%. Эндопротезирование суставов было проведено 4,7% больных. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями были: артериальная гипертензия — 25,1%, язвенная болезнь желудка — 9,7%, ишемическая болезнь сердца — 4,0%, сахарный диабет — 3,0%.

Выводы. Диагноз АС в реальной практике устанавливается более чем через 7 лет от начала болезни, что в значительной степени связано с незнанием клинической картины болезни специалистами других областей медицины. Обследованная группа больных АС характеризуется относительно высокой активностью и выраженными функциональными нарушениями, что в первую очередь связано с особенностями набора больных в настоящем исследовании.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; исследование ЭПИКА; ЭПИКА2; многоцентровое исследование. **Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Абдулганиева Д.Э. и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-14.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS IN REAL PRACTICE IN RUSSIA: RESULTS OF THE CROSS-SECTIONAL NON-INTERVENTIONAL TRIAL EPICA2

Erdes Sh.F.¹, Dubinina T.V.¹, Abdulganieva D.E.², Vinogradova I.B.³, Evstigneeva L.P.⁴, Elonakov A.V.⁵, Otteva E.N.⁶, Raskina T.A.⁷, Salnikova T.S.⁸, Samigullina R.R.⁹, Sorotskaya V.N.⁸, Shkil L.M.¹⁰

The literature virtually lacks the results of investigations aimed to study the clinical picture of ankylosing spondylitis (AS) in the real practice of rheumatologists in Russia. At the same time, these investigations may give information on not only the epidemiological aspects of the disease, but also a variety of its clinical presentation, its social importance, allow evaluation of the efficiency of therapy, and plan a system of further health care costs.

Subjects and methods. In early 2015, the cross-sectional multicenter non-interventional trial EPICA2 was conducted to refine the clinical picture of AS in the real practice of a rheumatologist. The trial involved 402 patients with AS from 10 centers of Russia. The patients were examined using the international standards accepted for this disease.

Results and discussion. 180 out of the 402 patients were treated in hospital; the others were examined during outpatient visits. The patients' mean age was 40.8±11.5 years; there were 292 (72.6%) men; 82.6% were HLA-B27 positive. The average age of onset was 27.6 years; the interval between symptom onset and diagnosis was 85.2 months. The rheumatologists established the diagnosis in 87.3% of the cases. BASDAI and BASFI averaged 4.3±2.1 and 4.1±1.8, respectively. At the trial, there was peripheral arthritis in 33.1% of the patients, enthesitis in 37.1%, and dactylitis in 1.2%. Joint endoprosthesis was carried out in 4.7% of the patients. The most common comorbidities were hypertension (25.1%), gastric ulcer (9.7%), coronary heart disease (4.0%), and diabetes mellitus (3.0%).

Conclusion. AS is diagnosed in real practice more than 7 years after its onset mainly by rheumatologists. The delay of the diagnosis is mostly associated with the fact that specialists of other medical specialties are unaware of the clinical presentation of the disease. The examined group of patients with AS shows a relatively high activity and obvious functional impairments, which is primarily related to the specific features of patient selection in this trial.

Key words: ankylosing spondylitis; EPICA trials; EPICA2 trial; multicenter trial.

For reference: Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):10-14.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14>

ул. Волгоградская, 185;
 5129110 Москва,
 ул. Щепкина, 41/2, корп. 1;
 6680009 Хабаровск,
 Краснодарская улица, 9;
 7650000 Кемерово, ул. 50
 Лет Октября, 10; 8300053
 Тула, ул. Яблочкова, 1А;
 9191015 Санкт-Петербург,
 ул. Кирочная, 41; 10660014
 Красноярск, ул.
 Инструментальная, 12

¹V.A. Nasonova Research
 Institute of Rheumatology,
 Moscow, Russia; ²Kazan
 State Medical University,
 Ministry of Health of
 Russia, Kazan, Russia;
³Regional Clinical Hospital
 One, Ulyanovsk, Russia;
⁴Regional Rheumatology
 Center, Sverdlovsk
 Regional Clinical Hospital
 One, Yekaterinburg, Russia;
⁵M.F. Vladimirovsky Moscow
 Regional Clinical Research
 Institute, Moscow, Russia;
⁶Professor S.I. Sergeev
 Territorial Clinical Hospital
 One, Khabarovsk, Russia;
⁷Regional Clinical Hospital
 for War Veterans,
 Kemerovo, Russia;
⁸Regional Clinical Hospital,
 Tula, Russia;
⁹I.I. Mechnikov North-
 Western State Medical
 University, Ministry of
 Health of Russia, Saint
 Petersburg, Russia;
¹⁰I.S. Berzon City Clinical
 Hospital Twenty,
 Krasnoyarsk, Russia
 134А, Kashirskoe Shosse,
 Moscow 115522;
¹¹3, Rakhmanovsky Lane,
 GSP-4, Moscow 127994;
¹²7, Third International St.,
 Ulyanovsk 432017;
¹³185, Volgogradskaya St.,
 Yekaterinburg 620102;
¹⁴61/2 Shchepkin St., Build.
 1, Moscow 129110;
¹⁵9, Krasnodarskaya St.,
 Khabarovsk 680009;
¹⁶10, 50 Years of October
 St., Kemerovo 650000;
¹⁷1А, Yablochkov St., Tula
 300053; ¹⁸41, Kirochnaya
 St., Saint Petersburg
 191015; ¹⁹12,
 Instrumentalnaya St.,
 Krasnoyarsk 660014

Контакты: Шандор
 Федорович Эрдеc;
 123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
 123456_57@mail.ru

Поступила 03.02.16

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов.

За 4 года, прошедшие с момента проведения первого многоцентрового эпидемиологического исследования ЭПИКА (ЭПидемиологическое Исследование Клиники Анкилозирующего спондилита) [1], в нашей стране интерес к СпА значительно возрос. Одним из ярких свидетельств этого является число докладов на российских ревматологических форумах. Так, на IV съезде ревматологов в 2005 г. в Казани АС был посвящен всего один доклад, а уже на VI съезде, в 2013 г. в Москве, — 10%, на Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015) — 15% всех пленарных заседаний и симпозиумов. Такое нарастание интереса к проблеме связано с рядом причин, не в последнюю очередь — с появившимися новыми диагностическими и терапевтическими возможностями.

Так, за последнее время были усовершенствованы и вошли в повсеместную практику критерии воспалительной боли в спине (ВБС) [2], которая является ведущим клиническим признаком АС, позволяющим среди больных, страдающих хронической болью в спине, выявить тех, кто потенциально может страдать СпА. Раньше для диагностики ВБС использовали критерии А. Calin и соавт., однако последние исследования, в том числе проведенные в России, показали, что критерии Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS) [2, 3] имеют наилучшее соотношение чувствительности и специфичности при определении ВБС по сравнению с другими ее критериями.

В настоящее время хорошо известно, что у большинства больных АС от появления первых клинических симптомов до развития рентгенологически определенного сакроилита (рСИ), являющегося одним из основополагающих критериев установления диагноза, проходят многие годы. Таким образом, с увеличением длительности заболевания, с одной стороны, увеличивается вероятность выявления рСИ, а с другой — теряется возможность раннего начала эффективной терапии. Поэтому внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей выявлять воспалительные изменения в КПС задолго до возникновения в них структурных изменений [4], способствовало совершенствованию ранней диагностики АС. Считается, что в начале болезни, при наличии ВБС, воспаление в костных структурах позвоночника и/или КПС сначала может быть визуализировано только с помо-

щью МРТ (нерентгенологическая стадия АС). В дальнейшем наступает следующая стадия болезни, когда появляются костные структурные изменения и сакроилит может быть обнаружен при рентгенологическом исследовании. Последняя стадия — появление синдесмофитов [5]. Такая трехэтапная модель эволюции АС позволяет разделить течение болезни на соответствующие стадии: начальная, развернутая (появление рСИ) и поздняя (образование синдесмофитов). Соответственно, у пациентов с изменением стадии болезни меняются прогноз и терапевтическая тактика. Общеизвестно, что небольшая длительность заболевания является мощным предиктором хорошего клинического ответа на терапию.

В результате проведенных эпидемиологических исследований известно, что распространенность АС в России составляет приблизительно 0,1% [6], достигая в северных регионах страны 1,4% [7]. Это значительно выше, чем данные официальных статистических отчетов Минздрава России за тот же период, согласно которым распространенность АС в 2006 г. составила 30 случаев на 100 тыс. населения, или 0,03% [6]. Помимо недостаточной регистрации больных, в нашей стране практически отсутствует информация о частоте различных клинических проявлений болезни в реальной практике, ее активности и особенностях функционального статуса больных, проводимой терапии и количестве больных, нуждающихся в разных видах медикаментозной и хирургической помощи. Особенно важно это для планирования таких дорогостоящих лечебных мероприятий, как эндопротезирование суставов или терапия ингибиторами ФНОα. Поэтому в других странах в последнее время особое внимание уделяется исследованиям, основанным на выборках больных из реальной клинической практики [8–11]. Анализ таких когорт больных АС дает информацию не только об эпидемиологических аспектах болезни, но и о многообразии клинической картины, медико-социальной значимости, позволяет проводить оценку эффективности терапии и планировать систему медицинских затрат на будущее.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы был анализ клинических проявлений АС в реальной практике врача-ревматолога.

Материал и методы

В начале 2015 г. проведено одномоментное многоцентровое неинтервенционное исследование для уточнения клинической картины АС в реальной практике ревматолога — ЭПИКА2 (ЭПидемиологическое Исследование Клиники Анкилозирующего спондилита — второй этап). Дизайн был точно таким же, как и в первом исследовании ЭПИКА [1]. Поэтому, несмотря на то что в последнее время появилась возможность диагностировать заболевание на дорентгенологической стадии

[12], в исследование включали только больных, удовлетворяющих модифицированным Нью-Йоркским критериям, т. е. имевших рСИ.

В ЭПИКА2 набор больных проводился в 10 из 29 клиникских центров, участвовавших в первом этапе исследования ЭПИКА. Исключены центры, набравшие на прошлом этапе менее 10 пациентов. Исследование ЭПИКА2 проводилось в медицинских учреждениях Екатеринбурга, Казани, Кемерово, Красноярска, Москвы, Санкт-Петербурга, Тулы, Ульяновска, Хабаровска и Московской области в течение 4 мес (январь–апрель 2015 г.).

Данное исследование являлось наблюдательным, основано на однократном сборе данных, полученных во время амбулаторного визита пациента к врачу или во время его пребывания в стационаре и не предусматривало какого-либо дополнительного вмешательства в обычную терапевтическую практику.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Критериями включения являлись: 1) диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.; 2) наличие обзорного рентгеновского снимка костей таза в прямой проекции, сделанного во время или не более чем за 12 мес до начала исследования; 3) возраст старше 18 лет; 4) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, разрешение на обработку клинической информации.

Критерий исключения – отказ пациента участвовать в исследовании.

На каждого пациента ревматологи заполняли разработанную сотрудниками главного исследовательского центра (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, далее – НИИР) клиническую карту, в которую вносились: демографические показатели, анамнез заболевания, сроки постановки диагноза, клинические проявления со стороны позвоночника, периферических суставов и других органов и систем, данные лабораторного обследования (определение уровня С-реактивного белка – СРБ – и СОЭ давностью не более 1 мес, HLA-B27-антиген) и результаты рентгенологическо-

го исследования таза в прямой проекции. Оценивались следующие индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [13–16]. Подробно анализировались характер проводимой ранее терапии и ее эффективность.

Обзорные рентгенограммы таза обязательно присылались вместе с клиническими картами и оценивались в НИИР двумя независимыми экспертами слепым методом. При расхождении мнений экспертов о стадии сакроилиита они проводили повторную оценку совместно и выносили согласованное решение.

В НИИР диагноз верифицировался на основании данных, внесенных в клинические карты, и результатов оценки рентгенограмм таза.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты

Всего было включено 402 больных АС. 180 из них находились на стационарном лечении, а остальные были обследованы во время амбулаторных визитов. Средний возраст пациентов составил $40,8 \pm 11,5$ года, мужчин было 292 (72,6%), HLA-B27 имели 82,6% (из 288 протипированных).

Инвалидность имели 205 (50,1%) больных: III группы – 123 (60%), II – 78 (38%) и I – 4. Частота постоянной утраты трудоспособности среди женщин составляла около 42%, в то время как среди мужчин – 55%; оставили работу в связи с болезнью 85 (21,1%) больных, поменяли ее на другую из-за болезни – 69 (17,1%).

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице.

Возраст на момент начала болезни в среднем составил $27,6 \pm 10,6$ года, причем у 65,4% пациентов АС начался до 30-летнего возраста, а у 16,9% – до 16 лет. Длительность промежутка от начала заболевания до установления диаг-

Клиническая характеристика больных

Параметр	Все больные (n=402)	Мужчины (n=292)	Женщины (n=110)	p
Возраст, годы, M±δ	40,8±11,5	41,0±11,4	40,5±11,6	0,8
Возраст на момент начала АС, годы, M±δ	27,6±10,6	27,0±10,7	29,3±10,6	0,00001
Время от дебюта до установления АС, мес, M±δ	85,2±86,2	90,9±86,8	70,0±85,0	0,8
Инвалидность, n (%)	205 (50,1)	159 (54,5)	46 (41,8)	0,024
Периферический артрит в анамнезе, n (%)	246 (61,2)	175 (59,9)	71 (64,5)	0,39
Периферический артрит при осмотре, n (%)	133 (33,1)	91 (31,2)	42 (38,2)	0,18
Дактилит в анамнезе, n (%)	44 (10,9)	25 (8,6)	19 (17,3)	0,12
Дактилит при осмотре, n (%)	5 (1,2)	2 (0,7)	3 (2,7)	0,09
Энтезиты при осмотре, n (%)	149 (37,1)	96 (32,9)	53 (48,2)	0,004
BASDAI, M±δ	4,3±2,2	4,3±2,2	4,3±2,4	0,4
BASFI, M±δ	4,1±2,6	4,2±2,6	3,7±2,6	0,07
СОЭ, мм/ч, M±δ	22,8±16,3	22,3±29,9	24,0±15,4	0,36
СРБ, мг/л, M±δ	19,5±28,0	21,7±29,9	13,7±20,8	0,0001
Эндопротез, n (%)	19 (4,7)	15 (5,1)	4 (3,6)	0,5
Увеит в анамнезе, n (%)	80 (19,9)	65 (22,2)	15 (13,6)	0,053
Увеит при осмотре, n (%)	24 (6,0)	19 (6,4)	5 (4,5)	0,4

Примечание. p – достоверность различий показателей у мужчин и женщин.

ноза АС составила в среднем $85,2 \pm 86,2$ мес. При этом у 61 (15,2%) больного диагноз установлен в первые 6 мес от начала АС, у 99 (24,6%) – на первом и еще у 36 (9,0%) – на втором году болезни. У 161 (40,0%) пациента диагноз был верифицирован через 7 лет и более, в том числе у 106 – через 10 лет от дебюта заболевания. Также следует отметить, что если диагноз АС был установлен во время первого же приема, то длительность заболевания к этому моменту уже составляла в среднем $40,0 \pm 55,9$ мес, если на во время второго–пятого – $46,8 \pm 65,9$ мес, во время шестого–десятого – то $70,7 \pm 66,1$ мес, а если потребовалось десять и более приемов – то $121 \pm 96,9$ мес, т. е. свыше 10 лет!

Нам не удавалось выявить связи задержки диагностики с клиническими особенностями в начале заболевания, такими как проявления аксиального поражения или патология суставов (локализация и распространенность болей или синовитов). Диагноз АС пациентам в 351 (87,3%) случае установили ревматологи, в 25 (6,2%) – врачи общей практики, в 14 (3,5%) – неврологи, а в остальных – врачи других специальностей. Диагноз уже при первом обращении к врачу установили в 3,7% (15 больных) случаев, во время второго–пятого визитов к врачу – в 25,1% (101), шестого–десятого визитов – в 28,2% (113), а 43,0% (173) пациентов потребовалось более 10 визитов к врачам. В подавляющем большинстве случаев АС был вторым или даже третьим диагнозом заболевания. Обычно диагнозу АС предшествовали такие, как остеохондроз позвоночника (58%), реактивный артрит (21%), грыжа диска (34%), остеоартроз (6%), недифференцированный артрит (10%) и др.

На момент исследования «классическую» воспалительную боль в спине имели 224 (55,7%) больных, а артрит периферических суставов – 133 (33,1%). Следует отметить, что в анамнезе периферический артрит имелся у 246 (61,2%) больных. У 107 из 133 больных периферический артрит локализовался в нижних конечностях, у 46 (35%) в патологический процесс были вовлечены суставы верхних конечностей, а еще у 12 (9%) имелся артрит височно-нижнечелюстных суставов. На момент исследования клинически выявляемые энтезиты имелись у 149 (37,1%) больных АС, причем индекс MASES среди них в среднем составил 4,4. Дактилит при осмотре имелся у 5 (1,2%) больных, хотя в анамнезе его отмечали 44 (10,1%) пациента.

Индекс BASDAI в среднем составил $4,3 \pm 2,1$; у 54,2% больных он был выше 4, у 12,7% – выше 7, а у 18,2% – ниже 2. Среднее значение СОЭ составило $22,8 \pm 16,3$ мм/ч, причем у 216 (53,7%) пациентов этот показатель был в пределах нормы, в то время как у 26 – выше 50 мм/ч. Среднее значение уровня белка СРБ составило $19,5 \pm 28,0$ мг/л; у 191 (47,5%) оно было выше 10 мг/л, а у 37 (9,2%) – выше 50 мг/л. Индекс BASFI в среднем составил $4,1 \pm 1,8$; в 48% случаев он был выше 4, в 17% – выше 7, а у 26,1% – ниже 2.

Такие внескелетные проявления болезни, как увеит и псориаз, во время исследования имели соответственно 24 (6,0%) и 15 (3,7%) больных. В то же время в анамнезе они отмечались у 80 (19,9%) и 19 (4,7%) пациентов соответственно. Амилоидоз на момент проведения исследования был диагностирован у 6 (1,5%) больных, нарушения ритма сердца – у 10 (2,5%), аортальный порок сердца – у 1 (0,2%). Эндопротезирование было проведено 19 (4,7%) больным, в том числе 15 (3,7%) – тазобедренного, а остальным – коленного сустава. На момент исследования, по мнению врачей, еще 6,7% пациентов нуждались в проведении эндопротезирования тазобедренного сустава. В то же время клини-

чески выявляемая патология тазобедренного сустава (боль и ограничение функции) имелась у 155 (38,6%) больных.

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями, диагностированными соответствующими специалистами, у пациентов с АС были: артериальная гипертензия (25,1%), язвенная болезнь желудка (9,7%), ишемическая болезнь сердца (4,0%), сахарный диабет (3,0%), хронический бронхит (2,2%), бронхиальная астма (2,0%), вирусный гепатит С (1,7%), вирусный гепатит В (1,5%; все больные с гепатитами – мужского пола, кроме одной пациентки с гепатитом С), туберкулез (1,0%), онкологические заболевания (0,2%), демиелинизирующие заболевания (0,2%). Более чем у половины (52%) больных не имелось никаких коморбидных заболеваний.

Обсуждение

Полученные данные позволяют оценить различные аспекты ведения больных АС в реальной практике ревматологов России.

В первую очередь следует отметить, что диагностика АС и в настоящее время сильно запаздывает, в среднем на 7,1 года от начала заболевания. Однако по сравнению с результатами четырехлетней давности [1] этот промежуток сократился практически на полтора года. Много это или мало? Как мы уже знаем, пациенты с АС в среднем, то ли вследствие постепенного развития болезни, то ли в силу молодого возраста и активной жизненной позиции, к врачам по поводу начавшегося заболевания впервые обращаются в среднем через 15 мес от момента появления болей [3]. При этом, по сложившейся в нашей стране традиции, пациенты с болями в спине в первую очередь обращаются к неврологам или терапевтам. Поэтому при первых консультациях АС выявляется относительно редко – судя по данным настоящего исследования, менее чем в 30% случаев. Проводится в среднем около пяти врачебных осмотров, прежде чем пациент попадает к ревматологу и ему устанавливается корректный диагноз. Практически в 90% случаев АС был диагностирован ревматологом. Однако, как это было показано нами и ранее [3], больной на консультацию к ревматологу приходит в среднем через $70,1 \pm 63,9$ мес. Пациент тратит долгие годы на консультации, обследования и неадекватное лечение, назначаемое по поводу таких заболеваний, как остеохондроз, остеоартроз и др.

Обращает на себя внимание значительное сокращение доли мужчин с АС. В ЭПИКА2 соотношение мужчин и женщин составило 2,7:1. Четыре года назад в исследовании ЭПИКА оно было равно 6,3:1. Этот факт интересен тем, что одним из показателей качества оказания помощи при данном заболевании является соотношение мужчин и женщин с этим диагнозом [17]. Еще полвека назад среди больных АС только 10% составляли пациенты женского пола, однако с развитием учения о SpA это соотношение все больше приближается к 2:1 и даже, при ранних формах болезни, диагностированных в последние годы, к 1:1. Соответственно, появляются основания утверждать, что показатель соотношения полов может отражать качество диагностики АС в регионе. Учитывая вышесказанное, можно утверждать, что за последние 4 года качество диагностики болезни ревматологами значительно улучшилось: с одной стороны, значительно уменьшилась зависящая от ревматолога длительность временного интервала от начала болезни до постановки диагноза с другой – АС стали значительно чаще выявлять и среди женщин. В то же время качество постановки диагноза другими специалистами ос-

талось практически на прежнем уровне. По-видимому, это требует разработки специальных программ, направленных на улучшение выявляемости пациентов с подозрением на наличие у них SpA врачами других специальностей, в первую очередь неврологами и врачами общей практики.

Как можно заметить из приведенных данных, клиническая картина заболевания практически идентична той, которая была 4 года назад. Больше половины больных имели высокую активность, но это и не удивительно. Набор клинического материала проводился не только на амбулаторном этапе ведения пациентов, но и в стационарах. Кроме того, естественно, что на прием к врачу приходят в первую очередь пациенты, у которых ухудшилось самочувствие. Однако отчасти, что часть больных (практически каждый пятый) имели BASDAI <2, т. е. это пациенты, у которых практически отсутствовала какая-либо клиническая активность, пациенты, которые динамически наблюдались у ревматолога.

По результатам данного исследования не представляется возможным определить, связан ли факт большей частоты инвалидности среди мужчин с худшими функциональными возможностями, чем у женщин с АС. Клинически, как это видно из представленной таблицы, мужчины и женщины между собой значимо различались только по числу энтезитов и уровню СРБ. При этом энтезиты чаще выявлялись у мужчин, а содержание СРБ было выше у женщин. Возможно, что в данном вопросе имеют большее значение социально-экономические факторы, которые, к сожалению, в данной работе не исследовались.

Следует также отметить, что у 4,7% больных к моменту включения в исследование было выполнено эндопротезирование

и у мужчин оно проводилось несколько чаще. По мнению участвовавших в исследовании ревматологов, эндопротезирование требовалось еще 6,7% пациентов с АС. При этом клинически выявляемый коксит встречался в 39% случаев. Это значительно меньше, чем в первом исследовании ЭПИКА, где данный показатель составил 56%. Такое различие может быть связано либо с улучшением диагностики, либо с более активной терапевтической тактикой.

Выводы

Диагноз АС в реальной практике устанавливается обычно более чем через 7 лет от начала болезни, что в значительной степени обусловлено незнанием ее клинической картины специалистами из других областей медицины. Обследованная группа больных АС характеризуется относительно высокой активностью и выраженными функциональными нарушениями, что в первую очередь связано с особенностями отбора больных. Разнообразные коморбидные заболевания у больных АС встречаются более чем в 40% случаев.

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. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
2. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
3. Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43-8 [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
4. Van der Heijde D, Rudwaleit M, Landewe R, Sieper J. Justification for including MRI as a tool in the diagnosis of axial SpA. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:670-2. doi: 10.1038/nrrheum.2010.160
5. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis. New definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803
6. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult population of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
7. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 Dec;63(11):815-22.
8. Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1309-15. doi: 10.1093/rheumatology/kem084
9. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol*. 2005;24(6):583-9. doi: 10.1007/s10067-005-1106-9
10. Vander Cruyssen 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;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543
11. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PD, GonHalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):581-9. doi: 10.1590/S0482-50042010000500009
12. Эрлес 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
13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
14. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
15. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Rheumatology*. 1994;21(12):2281-5.
16. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21:1694-8.
17. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(4):239-47. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002

Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА)

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Смирнов А.В.¹, Глазков А.А.³, Каратеев Д.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия, ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institut, Moscow, Russia 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³61/2, Shchepkina St., Moscow 129110

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Contact: Elena Loginova; eyloginova@mail.ru

Поступила 14.01.16

Цель исследования – оптимизация диагностики поражения позвоночника при раннем псориатическом артрите (рПсА).

Материал и методы. Обследовано 40 больных рПсА (17 мужчин и 23 женщины), соответствующих критериям CASPAR, медиана возраста 36,5 [28,5; 49,5] года, длительности ПсА – 13,5 [5; 24] мес. Активность рПсА определялась с использованием индексов DAS и DAS28. У всех пациентов оценивали наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS и HLA-B27; 38 из них была выполнена рентгенография таза для выявления достоверного сакроилиита (ДСИ; двусторонний II стадии или односторонний III–IV стадии) и 37 проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений. Наличие активного сакроилиита (АСИ) определялось рентгенологом вслепую как отек костного мозга/остеит. **Результаты и обсуждение.** При рПсА медиана DAS составляла 3,99 [2,99; 4,92], DAS28 – 4,22 [3,37; 4,8]. ВБС была выявлена у 22 (55%) пациентов, у 12 (54,5%) из них она была длительной, и у 10 (45,5%) отмечались эпизоды ВБС. АСИ при МРТ был выявлен у 15 из 37 (40,5%) больных, ДСИ – у 11 (28,9%), HLA-B27 – у 17 (42,5%). При рПсА выявлен очень высокий уровень ассоциации АСИ и ДСИ с ВБС ($Q=0,91$, $p<0,002$ и $Q=0,83$, $p<0,002$). Достоверной взаимосвязи между АСИ и HLA-B27 не выявлено. Не найдено корреляции между АСИ и DAS ($Q=0,06$, $p>0,9$) и ДСИ и DAS ($Q=0,42$, $p>0,3$). Выявлена значимая выраженная ассоциация между АСИ и ДСИ ($Q=0,87$, $p<0,004$).

Выводы. При рПсА АСИ выявляется в 40,5% случаев, ДСИ – в 28,9%. АСИ и ДСИ тесно ассоциируются с ВБС, но не с HLA-B27. Степень активности периферического артрита не влияет на частоту АСИ, выявляемого при МРТ и ДСИ у больных рПсА.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; поражение позвоночника; рентгенография; магнитно-резонансная томография; сакроилиит.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):15-19.

SPECIFIC FEATURES OF AXIAL SKELETON INVOLVEMENT IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (The REMARCA TRIAL)

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Smirnov A.V.¹, Glazkov A.A.³, Karateev D.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to optimize the diagnosis of spinal column involvement in early psoriatic arthritis (ePsA).

Subjects and methods. 40 ePsA patients (17 men and 23 women) fulfilling the respective CASPAR criteria were examined. Their median age was 36.5 [28.5; 49.5] years; median PsA duration – 13.5 [5; 24] months. The activity of ePsA was assessed using DAS and DAS28. Presence of inflammatory back pain (IBP) according to ASAS criteria and HLA-B27 was evaluated in all the patients; 38 of them underwent pelvic X-ray to reveal significant sacroiliitis (SSI) (Stage II bilateral or Stage III–IV unilateral SSI) and 37 had magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints. A radiologist determined blindly the presence of active sacroiliitis (ASI) as bone marrow edema/osteitis.

Results and discussion. In ePsA, median DAS and DAS28 were 3.99 [2.99; 4.92] and 4.22 [3.37; 4.8], respectively. IBP was detected in 22 (55%) patients; it was prolonged in 12 (54.5%); IBP episodes were noted in 10 (45.5%). MRI revealed ASI in 15 (40.5%) of the 37 patients; SSI in 11 (28.9%); 17 (42.5%) patients were HLA-B27 positive. In ePsA, there was a very high association of ASI and SSI with IBP ($Q = 0.91$, $p<0.002$ and $Q=0.83$, $p<0.002$). No significant relationship was found between ASI and HLA-B27. There was no correlation between ASI and DAS ($Q=0.06$, $p>0.9$) and SSI and DAS ($Q=0.42$, $p>0.3$). A significant association was revealed between ASI and SSI ($Q=0.67$, $p<0.002$).

Conclusion. In ePsA, ASI and SSI are identified in 40.5 and 28.9% of cases, respectively. ASI and SSI are closely related to IBP rather than to HLA-B27. The activity of peripheral arthritis does not affect the rate of ASI detected on MRI and SSI in patients with ePsA.

Key words: psoriatic arthritis; spinal column involvement; X-ray study; magnetic resonance imaging; sacroiliitis.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):15-19.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19>

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СПА), обычно ассоциированное с псориазом [1].

Основными проявлениями ПсА на ранней стадии являются периферический артрит и спондилит, характеризующийся наличием

воспалительной боли в спине (ВБС) и сакроилиита (СИ).

СИ – воспаление крестцово-подвздошных сочленений (КПС), важный диагностический и клинический признак СПА. Однако определенные трудности диагностики СПА, особенно на ранних стадиях, связаны с тем, что достоверные рентгенологические признаки СИ часто проявля-

ются на довольно поздних сроках болезни [2, 3]. В последние годы все чаще применяется магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая выявить ранние воспалительные изменения позвоночника и КПС при СпА [3–5].

Несмотря на значительную распространенность спондилита при ПсА, в литературе отсутствуют данные о поражении позвоночника при ранних формах ПсА, о частоте вовлечения КПС, взаимосвязи между активностью спондилита и периферического артрита при ПсА. Остается пока недостаточно изученной роль HLA-B27 в развитии аксиального ПсА (аксПсА), его влияние на формирование клинической картины болезни. Это особенно актуально в связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики ПсА, особенно на ранней стадии.

Цель исследования – оптимизация диагностики поражения позвоночника при раннем ПсА (рПсА).

Материал и методы

Обследовано 40 пациентов (17 мужчин и 23 женщины) с периферическим рПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), медиана возраста 36,5 [28,5; 49,5] года, длительности ПсА – 13,5 [5; 24] мес. Больные не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), им не проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами. Они были госпитализированы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с апреля 2012 г. по сентябрь 2013 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА (Российское Исследование Метод-рексата и Биологической Терапии при Раннем Активном Артрит), протокол которого был утвержден локальным этическим комитетом. У всех пациентов определяли число болезненных (ЧБС, из 78 и 28) и припухших суставов (ЧПС, из 76 и 28), а также индекс Ричи (ИР). Активность рПсА определяли по индексам DAS и DAS28.

DAS рассчитывали по формуле:

$$DAS = 0,54 \cdot (\sqrt{ИР}) + 0,065 \cdot (ЧПС) + 0,330 \cdot \ln(COЭ) + 0,0072 \cdot (OЗП),$$

где OЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом.

Таблица 1 Распределение больных в зависимости от наличия воспалительной боли в спине и МРТ-признаков АСИ, n (%)

Группы больных с рПсА (n=37)	Наличие МРТ-признаков АСИ (n=15)	Отсутствие МРТ-признаков АСИ (n=22)
Наличие ВБС (n=22)	14 (93,3)	9 (40,9)
Отсутствие ВБС (n=15)	1 (6,7)	13 (59,1)

Таблица 2 Распределение больных в зависимости от результатов тестирования на HLA-B27-антиген и наличия МРТ-признаков АСИ, n (%)

Группы больных с рПсА (n=37)	Наличие МРТ-признаков АСИ (n=15)	Отсутствие МРТ-признаков АСИ (n=22)
HLA-B27-позитивные (n=16)	9 (60)	7 (31,8)
HLA-B27-негативные (n=21)	6 (40)	15 (68,2)

Активность рПсА по DAS оценивали следующим образом: высокая активность ПсА – $DAS > 3,7$; умеренная – $3,7 \geq DAS \geq 2,4$; низкая – $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия – $DAS < 1,6$.

DAS28 рассчитывали по формуле:

$$DAS28 = 0,56 \cdot (\sqrt{ЧБС28}) + 0,28 \cdot (\sqrt{ЧПС28}) + 0,70 \cdot \ln(COЭ) + 0,014 \cdot (OЗП).$$

Активность рПсА по DAS28 оценивали следующим образом: высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная – $5,1 \geq DAS28 \geq 3,2$; низкая – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$.

Всем пациентам оценивали наличие ВБС по критериям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS) [6].

Для выявления достоверного СИ (ДСИ; двустороннего II стадии или одностороннего III–IV стадии) 38 больным была выполнена стандартная рентгенография таза.

МРТ КПС проведена 37 пациентам; с ее помощью выявляли признаки активного СИ (АСИ) в виде отека костного мозга/остеита: одна зона отека на двух последовательных срезах или не менее двух зон отека на одном срезе КПС [7]. МРТ выполняли с помощью системы визуализации на аппарате Signa Ovation (0,35T, GE Medical Systems). Для выявления воспалительных изменений в КПС использовали режим STIR с подавлением жира во фронтальной и сагиттальной проекциях. Результаты МРТ и рентгенографии таза оценивали два эксперта (рентгенолог и ревматолог), которым был неизвестен клинический диагноз.

Также всем больным было выполнено генетическое типирование на наличие HLA-B27.

Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили], частоту признака в процентах. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2 , различия между частотами считали значимыми при $p < 0,05$. Рассчитывали коэффициенты ассоциации Юла (Q) и Phi (уровень от -1 до +1).

Результаты

У больных с рПсА отмечался, главным образом, периферический полиартрит, медиана DAS составила 3,99 [2,99; 4,92], DAS28 – 4,22 [3,37; 4,8]. Большинство пациентов имели высокую и умеренную активность ПсА по DAS – 57,5 и 30% соответственно.

О наличии ВБС сообщили 22 из 40 больных (55%), у 12 из 22 (54,5%) боли были длительными (≥ 3 мес), у 10 (45,4%) отмечались эпизоды ВБС. АСИ при МРТ был выявлен у 15 из 37 (40,5%) пациентов с рПсА.

В табл. 1 представлено распределение больных в зависимости от наличия ВБС и результатов МРТ КПС. Показано, что АСИ по МРТ выявляется у абсолютного большинства больных с ВБС – в 93,3% случаев. Только у 1 (6,7%) больного с МРТ-признаками АСИ отсутствовала ВБС. Выявлена высокая значимая ассоциация между наличием АСИ и ВБС ($Q=0,91$; $p < 0,002$).

HLA-B27 был обнаружен у 17 из 40 (42,5%) больных с рПсА. Как видно из табл. 2, большинство пациентов, не имевших МРТ-признаков АСИ (68,2%), были негативны по HLA-B27, и у 60% больных с АСИ обнаружен HLA-B27. При этом ассоциация между наличием при-

знаков АСИ на МРТ и позитивным статусом по HLA-B27 была умеренной и не значимой ($Q=0,53$; $\Phi=0,26$; $p>0,08$).

ДСИ при рентгенографии выявлен у 11 пациентов из 38 обследованных (28,9%), причем у 5 (13,2%) СИ был односторонний III стадии и у 6 (15,7%) – двусторонний II стадии. У 13 (34,2%) больных рентгенологические признаки СИ отсутствовали, и у 14 (36,8%) изменения КПС не соответствовали ДСИ. Выявлена сильная значимая ассоциация между ДСИ и ВБС ($Q=0,83$; $p<0,02$). Несмотря на то что ДСИ несколько чаще выявлялся у больных, имевших HLA-B27 (7 из 11), ассоциация между ними была незначимой ($Q=0,56$; $p>0,08$).

Не обнаружено корреляции между наличием АСИ по данным МРТ и активностью рПсА по DAS ($Q=0,06$; $p>0,9$), а также между ДСИ и DAS ($Q=0,42$; $p>0,3$). Выявлена значимая выраженная ассоциация между АСИ и ДСИ ($Q=0,87$; $p<0,004$). У 9 из 15 больных (60%) с АСИ на МРТ определялся СИ II–III стадии (по Kellgren).

Обсуждение

По современным представлениям, ПсА относится к группе периферических СпА, поэтому поражение позвоночника – нередкий клинический признак заболевания, который может наблюдаться у половины больных [8]. Несмотря на то что в последние годы разработаны высокочувствительные и специфичные классификационные критерии для ПсА (CASPAR) и СпА (ASAS), практикующие ревматологи часто сталкиваются с трудностями дифференциальной диагностики заболеваний данной группы, особенно на ранней стадии, в связи с общими (перекрестными) клиническими проявлениями СпА, малой изученностью аксиальных признаков периферических СпА и ПсА по сравнению с анкилозирующим спондилитом (АС), а также высокой распространенностью псориаса среди заболеваний группы СпА в целом. Считают, что поражение позвоночника может наблюдаться при любой клинической форме ПсА и, как правило, сочетается с периферическим артритом, тогда как изолированный спондилит встречается значительно реже – менее чем у 1% больных. До настоящего времени диагноз аксПсА устанавливают при наличии воспалительной боли в шейном или поясничном отделе позвоночника или ограничения подвижности позвоночника в сочетании с рентгенологическим признаком – двусторонний СИ II стадии и выше или односторонний III стадии и выше [8]. Учитывая, что при аксПсА рентгенологические признаки СИ, как и у больных АС и аксиальным СпА (аксСпА), появляются спустя годы от начала заболевания, можно предположить, что истинная распространенность поражения позвоночника при ПсА существенно выше. В нашем исследовании у больных рПсА с преимущественным поражением периферических суставов ДСИ при рентгенографии был выявлен в 28,9% случаев, а такие ранние признаки спондилита, как АСИ при МРТ и ВБС, – у большего числа пациентов: 41 и 55% соответственно. Это может свидетельствовать о недостаточной диагностике и малосимптомном течении аксПсА у больных псориазом, которые обращаются к ревматологу, главным образом, при появлении периферического артрита.

Несмотря на определенное сходство клинических проявлений с АС, у аксПсА имеется ряд важных отличий.

К ним можно отнести отсутствие преобладания лиц мужского пола, более медленное прогрессирование СИ, редкое развитие анкилоза КПС, формирование грубых паравerteбральных оссификатов между телами позвонков с различной степенью выраженности, большая сохранность подвижности позвоночника, относительно щадящее поражение апофизарных (дугоотростчатых) суставов, частое вовлечение шейного отдела позвоночника и меньшая частота HLA-B27 [9–11]. Однако, как показывают исследования, по функциональным возможностям, индексам активности спондилита, а также по уровню качества жизни пациенты с аксПсА сопоставимы с больными АС [12].

В дебюте болезни характерным признаком ПсА является острый дактилит или периферический артрит, преимущественно олигоартрит, нередко полиартрит. Симптомы поражения позвоночника могут отсутствовать или присоединиться позже. Так, в шведской когорте больных рПсА с длительностью болезни до 2 лет ($n=135$), главным образом, наблюдался периферический артрит и лишь у 7 (5%) был установлен аксПсА, ВБС отмечалась в прошлом у 14% больных [13]. В нашем исследовании ВБС встречалась гораздо чаще – в 55% случаев, а МРТ-признаки АСИ – в 41%. Различия могут быть связаны с тем, что ранняя МРТ-диагностика аксиальных поражений и критерии ASAS для оценки ВБС при СпА активно используются лишь в последние годы.

ВБС при ПсА обычно менее выражена, чем при АС, может иметь непостоянный, эпизодический характер [14], что соответствует нашим данным – у половины больных боль в позвоночнике по характеру была воспалительной, но кратковременной. Кроме клинического осмотра и опроса больных, существенная роль в диагностике аксПсА должна принадлежать современным методам визуализации, в частности МРТ, которая выявляет воспалительные изменения в КПС на ранней дорентгенографической стадии [15].

Выявление МРТ-признаков АСИ (остеита) в настоящее время признано важным классификационным критерием заболеваний из группы СпА, в первую очередь аксСпА. Однако данный признак может встречаться и при периферических СпА, к которым относится и ПсА. При этом в доступной литературе на сегодняшний день имеются лишь единичные сообщения о частоте выявления СИ при МРТ при поздних формах ПсА и отсутствуют сведения о наличии признаков поражения позвоночника у больных с рПсА. В нашем исследовании АСИ при МРТ был выявлен у половины пациентов с активным рПсА и преимущественным поражением периферических суставов. В связи с этим нам представляется перспективным проведение дальнейших исследований с количественной оценкой выраженности АСИ при МРТ у данной категории больных, поскольку считается, что наличие более пяти очагов остеита в области КПС является надежным дифференциально-диагностическим признаком аксСпА [16].

В исследовании L. Williamson и соавт. [17] у больных ПсА была выполнена оценка частоты и клинических предикторов СИ, выявленного по данным МРТ. При осмотре СИ был диагностирован у 24 из 68 (35%) пациентов. МРТ-признаки СИ были выявлены у 26 из 68 (38%) больных, хотя клинические проявления поражения позвоночника и СИ (включая ВБС, различные тес-

ты на определение боли и подвижности) отмечались только у 10 (38%) из них. Наличие признаков СИ на МРТ коррелировало с ограничением подвижности позвоночника и длительностью ПсА. HLA-B27 был обнаружен у 20% больных ПсА. Это было сопоставимо с его популяционной частотой в Великобритании – 9,5%, т. е., по мнению авторов, не является предиктором наличия патологических изменений КПС, выявляемых при МРТ у больных ПсА. Эти данные совпадают с нашими результатами, касающимися частоты выявления АСИ при МРТ у больных ПсА (41% случаев), но не согласуются с выявленной нами ассоциацией МРТ-признаков АСИ с наличием ВБС и HLA-B27.

Результаты С. Castillo-Gallego и соавт. [18] также в значительной степени подтверждают наши данные. В рамках этого исследования авторы представили сравнительную характеристику воспалительных изменений (отек костного мозга) в позвоночнике и КПС по результатам МРТ у больных аксПсА, АС и нерентгенографическим аксСпА. Было установлено, что HLA-B27 в группах больных с ПсА и нерентгенографическим аксСпА выявлялся реже, чем у пациентов с АС (у 10 из 33, у 10 из 24 и у 18 из 19 больных соответственно), но различия были статистически незначимы. У больных с аксПсА выявлена взаимосвязь между наличием HLA-B27 и выраженностью остеоита по данным МРТ. Кроме того, выявлена ассоциация между тяжестью заболевания и наличием HLA-B27 у пациентов с ПсА, которая была сравнима с таковой у пациентов с АС. У негативных по HLA-B27 пациентов была отмечена более низкая частота признаков поражения на МРТ ($p=0,03$). Таким образом, авторы показали, что наличие HLA-B27 является прогностическим признаком более выраженного поражения позвоночника (с отеком костного мозга), что, по-видимому, связано с классическим фенотипом АС.

С этим согласуются и результаты нашего исследования, в котором установлено, что у больных рПсА подтвержденный МРТ АСИ ассоциирован с наличием ВБС и HLA-B27. Таким образом, выявление АСИ по данным МРТ в сочетании с ВБС и наличием HLA-B27 может быть использовано в дифференциальной диагностике полиартрикулярного рПсА и РА.

Исследования V. Chandran и соавт. [8] показали, что факторами риска развития аксПсА являются тяжелый периферический артрит и наличие HLA-B27. В нашем исследовании степень активности периферического артрита, оцененная по DAS и DAS28, не оказывала влияния на частоту выявления АСИ на МРТ у больных рПсА, но по связи с выявлением HLA-B27 наши данные совпадали с результатами этих авторов.

Полученные нами и другими исследователями результаты подтверждают, что одним из направлений повышения эффективности ранней диагностики ПсА должно стать применение МРТ-визуализации различных структур, которые поражаются при этом заболевании (суставы, по-

звоночник, энтезисы), наряду с данными клинического и лабораторного обследования. Очевидно, следует согласиться с мнением D. Gladman [19] о том, что у всех больных ПсА необходимо предпринимать усилия по выявлению аксиального поражения путем сбора анамнеза, клинического осмотра и визуализации с использованием рентгенографии и МРТ. При этом следует обращать внимание на наличие ВБС, развившейся постепенно, в возрасте до 40 лет, ночной боли со снижением ее выраженности после физических упражнений, ограничения движений в шейном или поясничном отделах позвоночника. Целесообразным представляется и учет результатов тестирования по HLA-B27.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют, что поражение осевого скелета в виде МРТ-признаков АСИ является почти у половины больных с периферическим рПсА, при этом наличие ДСИ у 1/3 больных свидетельствует о бессимптомном течении аксПсА. При рПсА МРТ-признаки АСИ и ДСИ тесно ассоциируются с ВБС и умеренно – с HLA-B27. При этом ВБС у части пациентов носит эпизодический характер. Степень активности периферического артрита не влияет на частоту АСИ и ДСИ у больных рПсА.

Ранняя диагностика аксиального поражения у больных ПсА важна для выбора тактики лечения, поскольку в терапии периферического и аксиального вариантов болезни используются разные подходы. В соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению ПсА 2015 г. пациентам с активным спондилитом при неэффективности НПВП показано раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов без предшествующей терапии синтетическими БПВП, эффективность которых при спондилите не доказана [20].

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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 дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Исследование было представлено в виде стендового доклада на Ежегодном Европейском ревматологическом конгрессе EULAR 2014 (11–14 июня, Париж, Франция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
2. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of base-

- line magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413-8. doi: 10.1002/art.24024
3. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent

- development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:153-8.
4. Docherty P, Mitchell MJ, MacMillan L, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J Rheumatol.* 1992;19:393-401.
 5. Blum U, Buitrago-Tellez C, Munding A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol.* 1996;23:2107-15.
 6. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
 7. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520-7. doi: 10.1136/ard.2009.110767
 8. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059
 9. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: A long term prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:386-93. doi: 10.1136/ard.47.5.386
 10. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1988;27:133-7. doi: 10.1093/rheumatology/27.2.133
 11. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57:135-40. doi: 10.1136/ard.57.3.135
 12. Perez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011;38:1656-60. doi: 10.3899/jrheum.101049
 13. Lindqvist U, Alenius G-M, Husmark T, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Register – 2-years follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(4):668-73.
 14. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al. Differences in the expression of spondyloarthropathy: A comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med.* 1993;16:1-7.
 15. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am J Med Sci.* 2011;341:272-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8c59
 16. Der Hooze M, van der Berg R, Navarro-Compan V. Patients with chronic back pain of short duration from SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug 18. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207823 [Epub ahead of print].
 17. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:85-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
 18. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Brief Report: Magnetic Resonance Imaging Assessment of Axial Psoriatic Arthritis: Extent of Disease Relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2274-8. doi: 10.1002/art.38050
 19. Gladman DD. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: A Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol.* 2012;39:2. doi: 10.3899/jrheum.111238
 20. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337

Распространенность метаболического синдрома у больных псориазическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом

Маркелова Е.И., Коротаева Т.В., Новикова Д.С., Логинова Е.Ю., Глухова С.И.

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: Евгения Иннокентьевна Маркелова;
evgenia-i.m@yandex.ru

Contact: Evgenia Markelova;
evgenia-i.m@yandex.ru

Поступила 28.11.15

Метаболический синдром (МС) является совокупностью метаболических нарушений, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза. Сочетание у больных псориазическим артритом (ПсА) воспалительной активности и высокой распространенности традиционных факторов риска (ФР) развития ССЗ позволяет отнести их к группе более высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям в сравнении с общей популяцией.

Цель исследования – оценить распространенность МС, а также его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом у больных ПсА.

Материал и методы. В исследование включено 128 больных ПсА (женщин – 61,7%, мужчин – 38,3%), медиана возраста 43 [34; 49,5] лет, длительности ПсА – 7 [3; 13] лет, длительности псориаза – 15 [6; 26] лет. Преобладали пациенты с умеренной ($3,7 \geq \text{DAS} > 2,4$) и высокой ($\text{DAS} > 3,7$) активностью заболевания: 33 (25,8%) и 74 (57,8%) соответственно. МС диагностирован на основании Национальных рекомендаций Российского кардиологического общества по кардиоваскулярной профилактике (2011). Для диагностики субклинического атеросклероза всем больным проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий.

Результаты и обсуждение. МС был диагностирован у 49 (38,3%) больных ПсА. Из критериев МС чаще выявлялись: абдоминальное ожирение – у 72 (56,3%) и дислипидемия [повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – у 101 (78,9%), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – у 65 (50,8%)]. Артериальная гипертензия диагностирована у 32 (25%). Субклинический атеросклероз по данным УЗДГ сонных артерий выявлен у 65 (50,8%) больных.

Пациенты с МС были старше пациентов без МС (46 [43; 52] и 39 [31; 46] лет соответственно; $p < 0,0001$). Эти группы не различались по длительности ПсА (15 [7; 29] и 15 [5,5; 25] лет; $p = 0,47$). У больных с МС были выше значения индекса DAS (4,4 [3,2; 5,6] и 3,6 [2,5; 4,7] соответственно; $p = 0,02$), средняя толщина комплекса интима–медиа (КИМ) (0,78 [0,72; 0,86] и 0,73 [0,66; 0,77] мм; $p < 0,0001$) и максимальная толщина КИМ (0,94 [0,84; 1,03] и 0,84 [0,75; 0,94] мм; $p < 0,01$). У них достоверно чаще выявлялись признаки субклинического атеросклероза сонных артерий в сравнении с пациентами без МС – 33 (67,3%) и 32 (40,5%) соответственно ($p = 0,003$).

Выявлена статистически значимая связь между толщиной КИМ и ФР развития ССЗ (компонентами МС): окружностью талии ($R = 0,41$; $p < 0,0001$), уровнем систолического артериального давления ($R = 0,41$; $p < 0,0001$), ЛПНП ($R = 0,44$, $p < 0,0001$), триглицеридов ($R = 0,36$; $p < 0,0001$). Также выявлена корреляция между толщиной КИМ и длительностью ПсА ($R = 0,18$; $p < 0,03$).

Выводы. Таким образом, у больных ПсА отмечена высокая распространенность МС, который выявлен почти у 40% включенных в исследование пациентов. Обнаружена взаимосвязь активности ПсА с МС.

У больных ПсА при наличии МС толщина КИМ была больше, чем при его отсутствии. Установлена ассоциация между толщиной КИМ и традиционными ФР ССЗ (компонентами МС), длительностью ПсА, что позволяет предположить влияние на процесс развития ССЗ у больных ПсА как традиционных ФР ССЗ, так и длительности ПсА.

Ключевые слова: псориазический артрит; метаболический синдром; толщина комплекса интима–медиа; воспаление.

Для ссылки: Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):20-24.

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: ITS ASSOCIATION WITH INFLAMMATION AND SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS Markelova E.I., Korotaeva T.V., Novikova D.S., Loginova E.Yu., Glukhova S.I.

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic disorders giving rise to atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD). The combination of inflammatory activity and a high spread of traditional risk factors (RF) for CVD in patients with psoriatic arthritis (PsA) permits them to be referred to as a higher cardiovascular risk group as compared to the general population.

Objective: to estimate the spread of MS and its association with inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with PsA.

Subjects and methods. This investigation enrolled 128 patients with PsA (61.7% women and 38.3% men); their median age was 43 [34; 49.5] years; the duration of PsA and psoriasis – 7 [3; 13] and 15 [6; 26] years, respectively). There was a preponderance of patients with moderate ($3.7 \geq \text{DAS} > 2.4$) and high ($\text{DAS} > 3.7$) disease activity: 33 (25.8%) and 74 (57.8%), respectively. MS was diagnosed on the basis of the 2011 National Guidelines of the Russian Cardiology Society for Cardiovascular Prevention. All the patients underwent carotid Doppler ultrasound (CDU) for the diagnosis of subclinical atherosclerosis.

Results and discussion. MS was diagnosed in 49 (38.3%) patients with PsA. The most common MS criteria were abdominal obesity in 72 (56.3%) and dyslipidemia [an elevation of low-density lipoproteins (LDL) level in 101 (78.9%), and a decrease in high-density lipoproteins (HDL) level in 65 (50.8)]. Hypertension was diagnosed in 32 (25%). 65 (50.8%) patients were found to have subclinical atherosclerosis, as evidenced by CDU.

The patients with MS were older than those without this condition (46 [43; 52] and 39 [31; 46] years, respectively; $p < 0.0001$). These groups did not differ in PsA duration (15 [7; 29] and 15 [5.5; 25] years respectively; $p = 0.47$). The patients with MS had higher DAS values (4.4 [3.2; 5.6] and 3.6 [2.5; 4.7], respectively; $p = 0.02$); mean intima media thickness (IMT) (0.78 [0.72; 0.86] and 0.73 [0.66; 0.77] mm; $p < 0.0001$) and maximal IMT (0.94 [0.84; 1.03] and 0.84 [0.75; 0.94] mm; $p < 0.01$). They were found to have significantly more often signs of subclinical carotid atherosclerosis than those without MS (33 (67.3%) and 32 (40.5%) patients, respectively; $p = 0.003$).

There was a statistically significant relationship between IMT and RF for CVD (MS components, such as waist circumference ($R = 0.41$; $p < 0.0001$), systolic blood pressure ($R = 0.41$; $p < 0.0001$), LDL ($R = 0.44$; $p < 0.0001$), and triglycerides ($R = 0.36$; $p < 0.0001$). There was also a correlation between IMT and PsA duration ($R = 0.18$; $p < 0.03$).

Conclusion. Thus, the patients with PsA had a high prevalence of MS that was detected in almost 40% of them. There was a relationship of PsA activity to MS. In the PsA patients with MS, IMT was greater than in those without MS. An association was established between IMT and traditional RF for CVD (MS components), PsA duration, suggesting that both traditional RF for CVD and PsA duration may affect the development process of CVD in patients with PsA.

Key words: psoriatic arthritis; metabolic syndrome; intima media thickness; inflammation.

For reference: Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):20-24.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24>

Больные псориазом (ПсА) относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [1, 2]. Высказываются предположения об общности патогенеза атеросклероза и ПсА, обуславливающей высокий кардиоваскулярный риск (КВР) у данной категории больных [3]. В настоящее время считается, что генез атеросклероза у больных ПсА связан с хроническим воспалением и он возникает в результате сложного взаимодействия иммунных механизмов и метаболических нарушений, относящихся к традиционным факторам риска (ФР) развития ССЗ [4]. Уже доказано: КВР выше у пациентов с наиболее тяжелым течением ПсА [5]. Повышенный уровень воспалительных биомаркеров является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у этих пациентов [5]. На экспериментальных моделях *in vivo* выявлено, что интерлейкин 17 – ключевой цитокин, ассоциированный с ПсА, – связан с образованием различных активных форм кислорода и развитием эндотелиальной дисфункции, тем самым обеспечивая потенциальную связь между ПсА и начальными фазами атеросклероза [6]. Ключевую роль воспаления в развитии ССЗ и их осложнений подтверждает и снижение риска ССО на фоне противовоспалительной терапии. Так, A. Ogdie и соавт. [1] высказали предположение о возможном благоприятном влиянии базисной противовоспалительной терапии на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПсА и псориазом.

В то же время метаанализ крупных исследований продемонстрировал высокую распространенность метаболических отклонений, таких как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и метаболический синдром (МС), у больных ПсА по сравнению с общей популяцией [7]. Частота МС у больных ПсА высока и колеблется от 27 до 58,1% [8, 9]. В современном понимании жировая ткань (особенно висцеральная) рассматривается как источник большого количества биологически активных веществ (свободные жирные кислоты, лептин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины, простагландины, адипонектин, резистин и ряд других), которые могут, с одной стороны, способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза [10],

а с другой – поддерживать хроническое воспаление [11] и тем самым вносить свой вклад в развитие ПсА [12]. В недавних исследованиях продемонстрировано, что ожирение является предиктором развития ПсА в общей популяции и среди пациентов с псориазом [13]. Отмечено, что при наличии ожирения снижается эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с псориазом и ПсА [14].

В настоящее время механизмы, лежащие в основе взаимосвязи патогенеза ПсА и ССЗ, еще недостаточно изучены. В отечественной литературе сведения о распространенности МС при ПсА, его связи с воспалением ограничены единичными наблюдениями [15].

Целью нашего исследования являлась оценка распространенности МС, а также его связи с воспалением и субклиническим атеросклерозом у больных ПсА.

Материал и методы

В исследование включено 128 больных ПсА [79 (61,7%) женщин и 49 (38,3%) мужчин], обратившихся за медицинской помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критериями включения были возраст от 18 до 65 лет, достоверный диагноз ПсА, отсутствие в анамнезе указаний на наличие ССЗ.

Медиана возраста пациентов составляла 43 [34; 49,5] года, длительности ПсА – 7 [3; 13] лет, DAS – 3,8 [2,7; 5,1]. Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR [14].

Активность ПсА оценивали по индексу DAS. Пороговые значения DAS: высокая активность – $DAS > 3,7$, умеренная – $2,4 < DAS \leq 3,7$, низкая – $DAS \leq 2,4$ [16].

У пациентов определяли следующие антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле [17].

Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [18].

Всем больным выполняли биохимический анализ крови стандартными методами. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе BNProSpec.

Диагностику МС проводили на основании критериев Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике Российского кардиологического общества (РКО) [18].

Основной признак:

– центральный тип ожирения (ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин).

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АГ): артериальное давление (АД) >140/90 мм рт. ст.;
- повышение уровня триглицеридов (ТГ) \geq 1,7 ммоль/л;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента с основным признаком МС (центральный типом ожирения) любых двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий. Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) >0,9 мм. Критерием наличия атеросклеротической бляшки в сонных артериях является локальное утолщение участка сонной артерии более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка КИМ сонной артерии >1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [18].

Клинико-лабораторная характеристика больных ПсА

Показатель	Значения
Длительность псориаза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [6; 26]
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [5,0; 15,5]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 14,0]
СОЭ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [7,5; 30,5]
Индекс Ричи, Me [25-й; 75-й перцентили]	13 [6,5; 25]
DAS, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,86 [2,72; 5,14]
Активность ПсА, п (%):	
– низкая	21 (16,4)
– умеренная	33 (25,8)
– высокая	74 (57,8)
Абдоминальное ожирение, п (%)	72 (56,3)
Ожирение по ИМТ (\geq 30 кг/м ²), п (%)	29 (22,7)
Повышение уровня ЛПНП, п (%)	101 (78,9)
Снижение уровня ЛПВП, п (%)	65 (50,8)
Повышение уровня ТГ, п (%)	12 (9,4)
Гипергликемия, п (%)	8 (6,5)
АГ, п (%)	32 (25)

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна–Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Сравнение трех и более независимых групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу–Уоллису (H-тест). Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

МС был диагностирован у 49 (38,3%) больных ПсА. В таблице представлены клинико-лабораторные показатели включенных в исследование больных ПсА. Так, АО выявлено у 72 (56,3%), ожирение по ИМТ – у 29 (22,7%), повышение уровня ЛПНП – у 101 (78,9%), ТГ – у 12 (9,4%), снижение уровня ЛПВП – у 65 (50,8%), гипергликемия – у 8 (6,5%), АГ – у 32 (25%).

Выполнен анализ распространенности МС у больных ПсА в трех возрастных группах: 20–39 лет (1-я группа), 40–59 лет (2-я группа) и старше 60 лет (3-я группа). Отмечалось достоверное ($p=0,001$) увеличение числа случаев МС с возрастом (рис. 1). Также проведена оценка встречаемости МС у больных ПсА в зависимости от активности заболевания (рис. 2). Различия не достигли статистической значимости, однако отмечалась тенденция к увеличению случаев МС по мере нарастания активности заболевания. Отмечалось увеличение толщины КИМ с возрастом: 0,68 [0,66; 0,75]; 0,76 [0,73; 0,83]; 0,86 [0,86; 0,93] мм (в 1, 2, 3-й группах соответственно; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,03$; $p_{1-3}=0,001$). Также отмечалось увеличение частоты субклинического атеросклероза от 1-й к 3-й группе: в 1-й группе он выявлен у 26,5%, во 2-й – у 64,4%, в 3-й – у 100% обследованных.

Пациенты с МС были старше пациентов без МС (46 [43; 53] и 39 [31; 46] лет соответственно; $p < 0,0001$). Эти группы не различались по длительности ПсА (15 [7; 29] и 15 [5,5; 25] лет; $p=0,47$), ЧПС (8 [5; 16] и 7 [4; 12]; $p=0,10$), ЧБС (11 [6; 20] и 8 [4; 13]; $p=0,06$). Однако у больных ПсА с МС были достоверно выше значения DAS: 4,4 [3,2; 5,6] и 3,5 [2,5 4,7] соответственно ($p=0,02$).

Субклинический атеросклероз по данным УЗДГ сонных артерий выявлен у 65 (50,8%) больных. У больных ПсА с МС средние и максимальные значения КИМ были достоверно больше, чем у пациентов без МС: 0,78 [0,72; 0,86] и 0,73 [0,66; 0,77] мм соответственно ($p < 0,0001$) и 0,94 [0,84; 1,03] и 0,84 [0,75; 0,94] мм соответственно ($p < 0,01$). У них достоверно чаще выявлялись признаки субклинического атеросклероза сонных артерий в сравнении с пациентами без МС – в 33 (67,3%) и 32 (40,5%) случаях соответственно ($p=0,003$).

Выявлена статистически значимая связь между значениями толщины КИМ и традиционными ФР развития ССЗ (компонентами МС): ОТ ($R=0,41$, $p < 0,0001$), ИМТ ($R=0,41$, $p < 0,0001$), уровнем систолического АД ($R=0,41$, $p < 0,0001$), ЛПНП ($R=0,44$, $p < 0,0001$), ТГ ($R=0,36$, $p < 0,0001$). Также выявлена корреляция между значениями толщины КИМ и длительностью ПсА ($R=0,18$, $p < 0,03$).

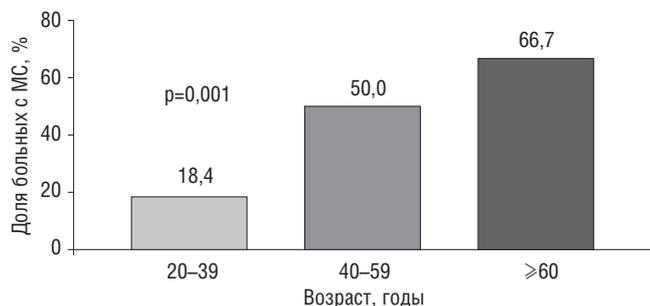


Рис. 1. Распространенность МС у больных в трех возрастных группах

Обсуждение

В нашем исследовании выявлена высокая встречаемость МС у больных ПсА – он обнаружен почти у 40% обследованных. Эти результаты соответствуют данным зарубежных работ, демонстрирующих высокую распространенность МС при ПсА [8, 9]. В ранее опубликованных отечественных работах указывалось на преимущественную распространенность у пациентов с ПсА таких метаболических нарушений, как АО, дислипидемия [15, 19]. По нашим данным, также наиболее частыми метаболическими отклонениями были АО (56,3%) и дислипидемия (90,6%). Известно, что ожирение чаще встречается среди больных ПсА и псориазом по сравнению с больными РА и лиц без системных заболеваний [20]. В то же время само ожирение является предиктором развития ПсА в общей популяции и среди пациентов с псориазом [13].

С возрастом увеличивается риск развития МС и ССЗ, обусловленных атеросклерозом [18]. Нами также отмечено увеличение числа случаев МС. Так, в младшей возрастной группе МС выявлен в 18,4% случаев, в средней – у половины у обследованных, в старшей – у 2/3 пациентов. Обращала на себя внимание высокая распространенность субклинического атеросклероза у лиц молодого и среднего возраста – 26,5 и 64,4% пациентов соответственно.

У больных ПсА с МС были выше показатели активности ПсА, которая оценивалась по DAS, в сравнении с пациентами без МС, что может быть обусловлено непосредственным влиянием самой висцеральной жировой ткани, способствующей поддержанию воспалительного процесса благодаря продукции биологически активных веществ. Также отмечалась тенденция к увеличению числа случаев МС по мере увеличения активности ПсА, что тоже может свидетельствовать в пользу влияния МС на активность ПсА.

Обращала на себя внимание высокая встречаемость дислипидемии у пациентов с ПсА – повышение уровня ЛПНП у 78,9% больных, снижение уровня ЛПВП – у 50,8%. Данные крупных исследований подтверждают высокую распространенность дислипидемии у пациентов с псориатическими проявлениями, характеризующейся преимущественно повышением уровня ТГ и снижением ЛПВП, в сравнении с лицами без ревматических заболеваний [21]. В отличие от этих исследований, по на-

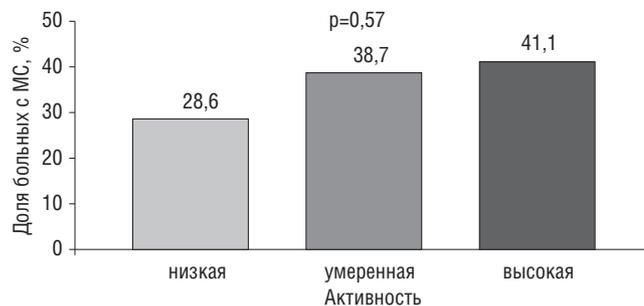


Рис. 2. Распространенность МС в зависимости от активности ПсА

шим данным, нарушение липидного обмена было обусловлено повышением уровня ЛПНП и снижением уровня ЛПВП, в то время как повышение уровня ТГ было обнаружено лишь у 12 (9,4%) обследованных. Однако в ранее опубликованных отечественных работах выявлялись аналогичные нарушения липидного профиля [15, 19], которые могут быть обусловлены особенностями нашей популяции. Важно отметить, что дислипидемия играет ключевую роль в атерогенезе [22], в том числе и у больных ПсА и псориазом.

В настоящее время считается, что высокая сердечно-сосудистая заболеваемость у больных с ПсА и псориазом может быть связана с широкой распространенностью у этой категории больных метаболических отклонений, таких как дислипидемия и ожирение, что подтверждено результатами ряда исследований [7, 23]. В нашей работе у больных ПсА при наличии МС были достоверно выше значения толщины КИМ (как проявление субклинического атеросклероза), по сравнению с пациентами без МС. Наличие ассоциации показателей КИМ с традиционными ФР развития ССЗ (компонентами МС) и длительностью ПсА позволяет предположить возможное влияние на процесс развития ССЗ у больных ПсА как традиционных ФР, так и длительности ПсА.

Вероятно, суммация метаболических нарушений и системного воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза псориаза и ПсА, может быть причиной ускоренного развития атеросклеротического поражения сосудов у этих пациентов. Выявление МС у больных молодого возраста создает необходимость проведения своевременных мероприятий, направленных на коррекцию метаболических нарушений и лечение воспаления для профилактики сердечно-сосудистых катастроф у больных ПсА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной 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. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
2. Ahlehoff O, Gislason G, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-57. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x
3. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;21;352(16):1685-95.
5. Eder L, Gladman DG. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(5):187-95. doi: 10.1177/1759720X15591801
6. Karbach S, Croxford A, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2658-68. doi: 10.1161/ATVBA-HA.114.304108
7. Miller I, Ellervik C, Yazdanyar S, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.053
8. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):331-4. doi: 10.1089/met.2009.0124
9. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):600-7. doi: 10.1002/acr.22185
10. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29-33. doi: 10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF
11. Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B, et al. Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):262-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200123
12. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740
13. Love T, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299
14. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):813-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448
15. Янышева АВ. Метаболические нарушения при псориатическом артрите. Сибирский медицинский журнал. 2009;85(2):25-8 [Yanyшева AV. Metabolic disorders in psoriatic arthritis. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;85(2):25-8 (In Russ.)].
16. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2069-70.
17. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. *WHO Tech Rep Ser*. 2000;894(i-xii):1-253.
18. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6)Прил. 2:1-64 [National guidelines on cardiovascular prevention. Committee of Experts of the Russian Society of Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6)Suppl. 2:1-64 (In Russ.)].
19. Ребров АП, Гайдукова ИЗ. Особенности дислипидемии при псориатическом артрите: взаимосвязь с атеросклерозом, факторами сердечно-сосудистого риска и системным воспалением. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;3(6):592-6 [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Features of dyslipidemias in psoriatic arthritis: correlation with atherosclerosis, factors of cardiovascular risk and systemic inflammation. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*. 2010;3(6):592-6 (In Russ.)].
20. Bhole V, Choi H, Burns L, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:552-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker349
21. Ma C, Harskamp C, Armstrong E, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486-95. doi: 10.1111/bjd.12101
22. Kwon G, Schroeder J, Amar M, et al. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation*. 2008;117:2919-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.754614
23. Shlyankevich J, Mehta N, Krueger J, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular-related comorbidities. *Am J Med*. 2014;127:1148-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.008

Сравнительная оценка пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом

Черенцова И.А.¹, Оттева Э.Н.², Островский А.Б.²

¹КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;
²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия
1680031 Хабаровск, ул. Карла Маркса, 109;
2680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

¹Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia;
²Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia
1109, Karl Marx St., Khabarovsk 680031;
²9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009

Контакты: Ирина Александровна Черенцова;
cherencova-irina@mail.ru

Contact: Irina Cherentsova;
cherencova-irina@mail.ru

Поступила 09.12.15

Цель исследования — изучение клинической картины, активности заболевания, функциональных нарушений у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (нр-аксСпА).

Материал и методы. В период с 2010 по 2013 г. было обследовано 153 пациента. Больные были разделены на две группы: в первую вошли пациенты с достоверным диагнозом АС (n=119), во вторую — с нр-аксСпА (n=34). В обеих группах определялись индексы BASDAI, BASFI, BASMI, MASES, СОЭ, HLA-B27-антиген. Средний возраст больных в 1-й группе составил 36,5±0,7 года, во 2-й — 27,0±1,2 года. Длительность заболевания у пациентов с АС составила 14,7±0,6 года, с нр-аксСпА — 4,1±0,5 года.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с АС мужчин было 68,9%, с нр-аксСпА — 70,6%. В обеих группах преобладал аксиальный вариант (1-я группа — 53,7%, 2-я — 67,6%). Среднее значение уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 1-й группе составило 40,6±1,6 мм, во 2-й — 31,6±2,4 мм (p<0,01). 51,2% пациентов с АС и 41,1% с нр-аксСпА имели высокую активность по индексу BASDAI. Пациенты 2-й группы имели достоверно более низкие средние значения индекса активности (3,4±0,2) по сравнению с первой группой (4,0±0,1). Функциональные нарушения по BASFI среди больных АС были более выражены (3,2±0,2), чем при нр-аксСпА (1,5±0,2). У пациентов 2-й группы значений индекса BASFI >4 не отмечено. При оценке индекса BASMI более высокие показатели выявлены у пациентов с АС (1,9±0,1), чем у больных нр-аксСпА (0,5±0,1).

Заключение. Критерии ASAS аксСпА позволяют установить диагноз на ранней стадии, до появления стойких функциональных нарушений. Пациенты на дорентгенологической стадии имеют более низкую активность и уровень боли по ВАШ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; активность; функциональные нарушения.

Для ссылки: Черенцова ИА, Оттева ЭН, Островский АБ. Сравнительная оценка пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):25-28.

COMPARATIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Cherentsova I.A.¹, Otteva E.N.², Ostrovsky A.B.²

Objective: to study clinical presentations, disease activity, and functional impairments in patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA).

Subjects and methods. A total of 153 patients were examined in the period 2010 to 2013. They were divided into two groups: 1) 119 patients with a valid diagnosis of AS; 2) 34 with nr-axSpA. BASDAI, BASFI, BASMI, MASES, erythrocyte sedimentation rate, and HLA-B27 antigen were determined in both groups. The mean age of the patients was 36.5±0.7 years and 27.0±1.2 years and the disease duration - 14.7±0.6 and 4.1±0.5 years in Groups 1 and 2, respectively.

Results and discussion. Among the patients with AS and those with nr-axSpA, men accounted for 68.9 and 70.6%, respectively. The axial type was predominant in both groups (53.7% in Group 1 and 67.6% in Group 2). The mean visual analogue scale (VAS) pain score was 40.6±1.6 mm in Group 1 and 31.6±2.4 mm in Group 2 (p < 0.01). High BASDAI was seen in 51.2% of the patients with AS and 41.1% of those with nr-axSpA. Group 2 had significantly lower mean BASDAI values (3.4±0.2) than Group 1 (4.0±0.1). Functional impairments by BASFI were more obvious in the patients with AS ((3.2±0.2) than in those with nr-axSpA (1.5±0.2). BASFI >4 was not noted in Group 2. Higher BASMI scores were found in the patients with AS (1.9±0.1) than in those with nr-axSpA (0.5±0.1).

Conclusion. The ASAS criteria for axSpA enable one to establish its diagnosis in the early stage until stable functional impairments emerge. In the pre-radiographic stage, the patients have lower disease activity and pain.

Key words: ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; activity; functional impairments.

For reference: Cherentsova IA, Otteva EN, Ostrovsky AB. Comparative evaluation of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):25-28.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-25-28>

Анкилозирующий спондилит (АС) — это системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем [1].

По данным отечественной и зарубежной статистики, диагностика АС запаздывает в среднем на 7–10 лет [2, 3]. Причиной поздней диагностики являются зачастую скудная клиническая симптоматика в начале болезни, недостаточная осведомленность врачей о дан-

ной патологии и соответственно несвоевременное направление к ревматологу. Одной из причин является отсутствие явных признаков сакроилиита (СИ) на обзорной рентгенограмме костей таза. По данным некоторых исследователей, рентгенологически СИ выявляется через 5 и даже 10 лет от появления первых симптомов болезни [4].

Для постановки диагноза на современном этапе применяются модифицированные Нью-Йоркские критерии, где основным условием является наличие СИ – одностороннего III–IV стадии или двустороннего II стадии по Kellgren [5]. Первые исследования по визуализации СИ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) были проведены в 90-х годах прошлого века. В 2009 г. в свет вышли критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (аксСпА), которые позволяют установить этот диагноз при наличии СИ по данным МРТ [6]. Основным МРТ-признаком СИ является остейт.

Для обозначения аксСпА, не сопровождающегося рентгенологическими признаками СИ, в 2013 г. предложен термин «нерентгенологический аксСпА» (нр-аксСпА) [7].

Цель исследования – изучение особенностей клинической картины, активности заболевания, функциональных нарушений у больных АС и нр-аксСпА.

Материал и методы

В период с 2010 по 2013 г. на базе краевого ревматологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» были обследованы 153 пациента. Среди них было 106 (69,2%) мужчин и 47 (30,8%) женщин. В исследование не включались пациенты, имеющие псориаз, воспалительные заболевания кишечника, хламидийную инфекцию в анамнезе или на момент включения в наблюдение.

Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. У пациентов с воспалительной болью в спине (ВБС), но не имеющих на рентгенограмме изменений крестцово-подвздошных сочленений (КПС), для постановки диагноза использовались критерии Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS) для аксСпА (длительность болей в спине ≥ 3 мес у пациентов в возрасте не старше 45 лет). В 1-ю группу вошли 119 пациентов с АС (средний возраст $36,4 \pm 0,9$ года), во 2-ю – 34 пациента с нр-аксСпА (средний возраст $27,0 \pm 1,6$ года). Активность заболевания определяли

по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). При значениях BASDAI от 0 до 2 активность расценивалась как низкая, от 2,1 до 3,9 – как умеренная, 4 и более – как высокая. Функциональный статус определяли по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Результат >4 расценивался как значительное ограничение функциональной активности. Подвижность позвоночника измеряли с помощью индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Оценка энтезитов проводилась по 13 областям, входящим в валидированный индекс энтезисов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score). Клиническая характеристика пациентов с АС и нр-аксСпА приведена в табл. 1.

Всем пациентам делали обзорный снимок костей таза. Рентгенологическую стадию СИ определяли по Kellgren. При наличии у пациента ВБС согласно критериям ASAS 2009 г. и отсутствию изменений на обзорном снимке костей таза выполняли МРТ КПС. Применялись режимы STIR и T2 с подавлением жира. СИ считался достоверным при наличии одной зоны костномозгового отека на двух последовательных срезах или нескольких зон воспалительного отека на одном срезе. Определяли HLA-B27-антиген и СОЭ.

Обработку полученного материала проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и SPSS 17.0. Анализ включал стандартные методы описательной статистики, непараметрические методы сравнения. Анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона, критериев Фишера и χ^2 .

Результаты

При рентгенографии КПС СИ выявлен у 119 больных (77,8%), из них II стадию имели – 46 (38,7%), III – 40 (33,6%), IV – 33 (27,7%). У 34 (22,2%) пациентов признаков СИ при рентгенографии выявлено не было.

При МРТ у этих 34 больных обнаружены признаки одностороннего или двустороннего СИ, они также отвечали критериям ASAS для аксСпА 2009 г. В обеих группах преобладали мужчины: 68,9% среди пациентов с АС и 70,6% – среди больных нр-аксСпА.

Средний возраст начала заболевания при АС и нр-аксСпА не различался и составлял соответственно 21,5 и $21,7 \pm 1,2$ года. Длительность заболевания у пациен-

Таблица 1 Сравнительная характеристика пациентов с АС и нр-аксСпА

Показатель	1-я группа (n=119)	2-я группа (n=34)	p
Возраст, годы, M \pm δ	36,5 \pm 0,7	27,0 \pm 1,2	<0,001
Возраст начала заболевания, годы, M \pm δ	21,5 \pm 0,5	21,7 \pm 1,2	>0,05
Длительность заболевания, годы, M \pm δ	14,7 \pm 0,6	4,1 \pm 0,5	<0,001
Длительность болезни на момент установления диагноза, годы, M \pm δ	11,6 \pm 0,6	3,3 \pm 0,4	<0,001
Мужчины, n (%)	82 (68,9)	24 (80)	>0,05
Женщины, n (%)	37 (31,1)	10 (20)	>0,05
Аксиальный вариант, n (%)	64 (53,7)	23 (67,6)	>0,05
Периферический вариант, n (%)	55 (46,2)	11 (32,3)	>0,05
СОЭ мм/ч, M \pm δ	25,5 \pm 1,3	21,8 \pm 2,1	>0,05
MASES, M \pm δ	2,2 \pm 0,1	1,8 \pm 0,2	>0,05
Боль по ВАШ, мм, M \pm δ	40,6 \pm 1,6	31,6 \pm 2,4	<0,01

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

тов 1-й группы (14,7±0,6 года) была больше чем во 2-й (4,1±0,5 года; p<0,001). Диагноз АС установлен в среднем через 11,6±0,6 года, нр-аксСпА – через 3,1±0,4 года от начала болезни (p<0,001).

Средний уровень боли по ВАШ у пациентов 1-й группы был 40,6±1,6 мм, во 2-й группе – 31,6±2,3 мм (p<0,01). HLA-B27 при АС выявлялся в 85,9%, при нр-аксСпА – в 88,2% случаев.

В группе пациентов с АС СОЭ была несколько выше (25,5±1,3 мм/ч), чем у больных нр-аксСпА (21,8±2,1 мм/ч), однако эти различия недостоверны.

Среди пациентов двух групп преобладал аксиальный вариант АС (см. рисунок).

Аксиальный вариант выявлен у 64 (53,7%), периферический (с поражением суставов) – у 55 (46,2%) больных АС.

Частота этих вариантов течения при АС и нр-аксСпА существенно не различалась.

На момент осмотра пациентов с нр-аксСпА поражение периферических суставов и позвоночника наблюдалось у 11 (32,3%) из них, у 23 (67,6%) диагностирован центральный вариант. Как при АС, так и при нр-аксСпА чаще встречался артрит коленных суставов, который выявлен соответственно в 12 (21,9%) и 6 (54,5%) случаях.

В группе больных АС индекс активности BASDAI был достоверно выше – 4,0±0,1, чем при нр-аксСпА – 3,4±0,2 (p<0,01). Однако существенных различий числа больных с высокой, умеренной и низкой активностью по BASDAI не отмечалось (табл. 2).

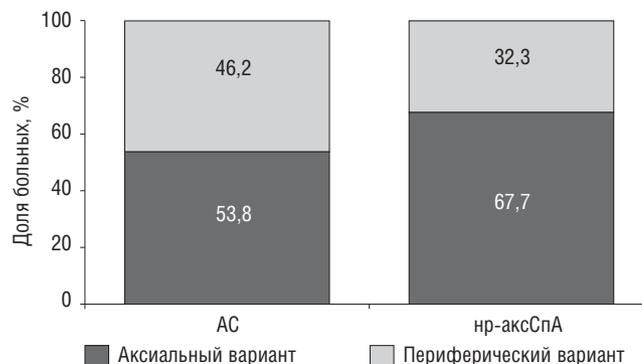
Как видно из табл. 3, в целом по группе у большинства пациентов отмечались незначительные функциональные нарушения. В группе АС они выявлены у 68,1% пациентов, и у 31,9% наблюдалось значительное ограничение функциональной активности. Индекс BASFI >4 не был зафиксирован в группе нр-аксСпА.

Отмечалась корреляция значений BASDAI и BASFI (r=0,52, p<0,05).

Индекс BASMI (табл. 4) среди больных АС в среднем составил 1,9±0,1, а в группе нр-аксСпА – 0,5±0,1.

Количество энтезитов у больных АС составляло в среднем 2,2±0,1, при нр-аксСпА – 1,8±0,2.

Из внесуставных проявлений в обеих группах преобладал увеит. В группе АС он выявлен у 27 (22,7%) пациентов, причем 8 из них отмечали рецидивы заболевания. В группе нр-аксСпА увеит был у 17,6% больных, и у одного из них он рецидивировал. Аортит был диагностирован только у двух пациентов с АС.



Варианты течения у пациентов с АС и нр-аксСпА

Обсуждение

В последнее десятилетие возрос интерес к изучению АС, особенно на ранних стадиях развития болезни. Прежде всего это обусловлено социальной значимостью заболевания, которая определяется высоким процентом инвалидизации лиц молодого возраста, повышением смертности в 1,5 раза по сравнению с общепопуляционной, снижением трудоспособности [8].

Полученные нами данные показали, что диагноз АС в городе Хабаровске выставляется в среднем через 9,7 года после начала болезни. Это может свидетельствовать о недостаточной осведомленности врачей первичного звена об этом заболевании. Так, по данным московского исследования, диагноз в среднем был установлен через 8,1±6,0 года [9], а в Казани, где внедрена система непрерывных образовательных программ среди врачей первичного звена, значительно раньше – через 4,2±1,2 года [10].

В настоящем исследовании 34 пациента не имели рентгенологических изменений КПС, но, учитывая наличие ВБС и признаков СИ на МРТ им был установлен диагноз нр-аксСпА. Достоверных демографических различий между группами нр-аксСпА и АС не выявлено. Е.Е. Губарь и соавт. [11] на московской когорте больных не наблюдали различий уровня СРБ, СОЭ и частоты HLA-B27 у пациентов с рентгенологически подтвержденным АС и с его дорентгенологической стадией. У наших больных АС и нр-аксСпА СОЭ также существенно не различалась.

По данным U. Kiltz и соавт [12], в группе пациентов с дорентгенологической стадией было больше женщин, а уровень СРБ и функциональная активность значительно выше у пациентов с установленным диагнозом АС, хотя

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов по индексу BASDAI

Группы (n=153)	Средний показатель BASDAI, M±δ	Низкая активность (BASDAI <2), n (%)	Средняя активность (BASDAI от 2 до 4), n (%)	Высокая активность (BASDAI >4), n (%)
АС (n=119)	4,01±0,1	27 (22,7)	31 (26,0)	61 (51,3)
нр-аксСпА (n=34)	3,4±0,2*	7 (20,6)	13 (38,2)	14 (41,2)

Примечание. * – p<0,01.

Таблица 3 Функциональная активность по BASFI

Группы (n=153)	Среднее значение BASFI, M±δ	Незначительные нарушения (BASFI <4), n (%)	Значительное ограничение функциональной активности (>4), n (%)
АС (n=119)	3,3±0,2	81 (68,1)	38 (31,9)
нр-аксСпА (n=34)	1,6±0,2**	34 (100)*	–

Примечание. * – p<0,01; ** – p<0,001.

Таблица 4 Оценка подвижности позвоночника по BASMI, M±δ

Показатель	АС (n=119)	нр-аксСпА (n=34)	p
Расстояние козелок–стена, см	13,8±0,2	11,7±0,2	<0,01
Поворот шеи, градусы	66,3±1,9	81,9±1,7	<0,01
Сгибание в пояснице, см	3,3±0,1	4,1±0,1	<0,01
Боковое сгибание в пояснице, см	14,0±0,4	19,9±0,5	<0,01
Расстояние между лодыжками, см	96,2±0,5	99,7±0,7	<0,01
BASMI	1,9±0,1	0,5±0,1	<0,01

ASDAS-СРБ был выше в группе нр-аксСпА. В 2009 г. M. Rudwaleit и соавт. [13] показали, что по характеристике боли, утренней скованности, индексу BASDAI больные АС и нр-аксСпА не различаются. В исследовании И.Б. Башковой и соавт. [14] была показана корреляционная связь между длительностью АС и индексами BASMI, BASFI.

В нашем исследовании BASDAI, BASFI и BASMI при нр-аксСпА были достоверно ниже, чем при АС. Однако по частоте низкой, умеренной и высокой активности группы АС и нр-аксСпА существенно не различались.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43. doi: 10.1136/ard.2003.011247
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
- Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988;15(7):1109-14.
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
- 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(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, 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
- Braun J, Pincus T. Mortality. Course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl. 28):16-22.

Заключение

Таким образом, выявление больных на нерентгенологической стадии имеет существенное значение. Новые критерии ASAS позволяют устанавливать диагноз СпА на ранней стадии, т. е. на стадии обратимых структурных изменений. Ранняя диагностика заболевания позволит своевременно начать патогенетическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, которые для АС считаются структурно-модифицирующими, что может способствовать замедлению прогрессирования заболевания и сохранению качества жизни пациентов с АС.

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.

- Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43-8 [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
- Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Васильев АГ, Салихов ИГ. Диагностика и клиническая характеристика анкилозирующего спондилита по данным Городского ревматологического центра г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):38-41 [Myasoutova LI, Lapshina SA, Vasilyev AG, Salikhov IG. The diagnosis and clinical characteristics of ankylosing spondylitis according to the data of the Kazan city rheumatology center. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):38-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-502
- Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507-12 [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-507-512
- Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res*. 2012;64:1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):717-27. doi: 10.1002/art.24483
- Башкова ИБ, Кичигин ВА, Баимкина ЭВ, Устинова АИ. Особенности диагностики и клинических проявлений анкилозирующего спондилита. Вестник Чувашского университета. 2014;(2):186-94 [Bashkova IB, Kichigin VA, Baimkina EV, Ustinova AI. The diagnosis and clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2014;(2):186-94 (In Russ.)].

Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите?

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Шубин С.В.,
Годзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.

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: Елена Ефимовна Губарь;
gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar;
gubarelena@yandex.ru

Поступила 26.06.16

Частота остеопороза (ОП), а также механизм его развития у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и другими спондилоартритами (СпА) изучены недостаточно. Предполагается, что ведущим фактором ОП при АС является стойкая воспалительная активность заболевания.

Цель — изучить минеральную плотность кости (МПК) поясничного отдела (ПО) позвоночника и шейки бедренной кости (ШБК) у пациентов с ранним аксиальным СпА (аксСпА) и выявить ее связь с воспалительной активностью заболевания.

Материал и методы. Обследовано 150 пациентов (59 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительной болью в позвоночнике длительностью ≥ 3 мес и ≤ 5 лет. Диагноз аксСпА был установлен в соответствии с критериями ASAS 2009 г. Для оценки активности использовали индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, функционального статуса — BASFI. Обследование включало: определение HLA-B27, рентгенографию таза и ПО позвоночника, магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника, тазобедренных суставов (ТБС; при наличии клинических признаков их поражения), денситометрию ПО (L_{1-IV}) позвоночника и ШБК. Учитывая молодой возраст пациентов, для оценки МПК использовали Z-критерий. Сниженной МПК считается значение Z-критерия -2 SD и менее хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Результаты и обсуждение. Медиана Z-критерия составила $-0,7$ [$-1,3$; $-0,2$] SD для шейки бедренной кости и $-0,9$ [$-1,6$; $-0,6$] SD для ПО позвоночника. Сниженная хотя бы в одном исследуемом отделе МПК диагностирована у 27 (18,0%) больных. У 21 (14,0%) пациента имелась сниженная костная масса в ПО, у 8 (5,3%) — в ШБК.

У двух (1,3%) больных диагностирована остеопения в двух исследуемых отделах. Не выявлено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS-СРБ), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ). Выявлена ассоциация между наличием воспалительных изменений (ВИ) по данным МРТ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и сниженной МПК хотя бы в одном из исследуемых отделов. МРТ-спондилит был выявлен у 27 (18,0%) больных. Сниженная МПК в любом из исследуемых отделов скелета наблюдалась у 9 (33,3%) из 27 больных, имевших МРТ-спондилит, у остальных 18 (66,7%) были нормальные значения МПК. При отсутствии МРТ-спондилита остеопения определялась у 18 (14,6%) больных, нормальные показатели МПК — у 105 (85,4%; $p=0,03$).

Также была выявлена взаимосвязь между наличием МРТ-спондилита и сниженной МПК в этом же отделе. Остеопения в ПО выявлена у 7 (25,9%) пациентов с МРТ-спондилитом, а у 20 (74,1%) МПК ПО оставалась в пределах нормы. При отсутствии МРТ-спондилита остеопения в ПО наблюдалась у 14 (11,4%) пациентов, а у 109 (88,6%) — МПК ПО была нормальной ($p<0,05$).

Заключение. Выявлена ассоциация между наличием ВИ в ПО позвоночника по данным МРТ и сниженной МПК в этом же отделе. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем аксСпА — результат локального воспаления.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; спондилит по данным магнитно-резонансной томографии; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите? Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):29-32.

DOES BONE MINERAL DENSITY CHANGE IN EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS?

Gubar E.E., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva O.A., Shubin S.V.,
Godzenko A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Urumova M.M., Erdes Sh.F.

The rate of osteoporosis (OP) and the mechanism of its development in patients with ankylosing spondylitis (AS) and other spondyloarthritides (SpA) have not been sufficiently investigated. Steady-state inflammatory disease activity is anticipated to be the leading factor of OP in AS.

Objective: to investigate lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) bone mineral density (BMD) in patients with early axial SpA (axSpA) and to reveal its association with inflammatory disease activity.

Subjects and methods. A total of 150 patients (59 men and 91 women) aged 18 to 45 years with inflammatory back pain for ≥ 3 months and ≤ 5 years were examined. The diagnosis of axSpA was established in accordance with the 2009 ASAS criteria. BASDAI and ASDAS-CRP were used to assess activity and functional status was evaluated with BASFI. The examination included determination of HLA-B27, X-ray of the pelvis and LS, magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints, LS, and hip joints (in the presence of clinical signs of their involvement), and densitometry of LS (L_{1-IV}) and FN. By taking into account the patients' young age, the Z score was used to estimate BMD. The Z-score -2 SD or lower in at the least one of the regions examined is considered to be diminished BMD.

Results and discussion. The median Z-score was -0.7 [-1.3 ; -0.2] SD for FN and -0.9 [-1.6 ; -0.6] SD for LS. Reduced BMD in at the least one of the regions examined was diagnosed in 27 (18.0%) patients. There was lower BMD in LS in 21 (14.0%) patients and in FN in 8 (5.3%). Two (1.3%) patients were diagnosed as having osteopenia in the two examined regions. There was no association between diminished BMD and age, gender, disease activity assessed with BASDAI, ASDAS-CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). An association was found between inflammatory LS changes, as evidenced by MRI (MRI spondylitis), and reduced BMD in at least one of the examined regions. MRI spondylitis was detected in 27 (18.0%) patients. Decreased BMD in any of the examined skeletal regions was seen in 9 (33.3%) of the 27 patients having MRI spondylitis; the remaining 18 (66.7%) patients had normal BMD values. In the absence of MRI spondylitis, osteopenia was identified in 18 (14.6%) patients; normal BMD values were noted in 105 (85.4%); $p = 0.03$.

There was also a relationship between the presence of MRI spondylitis and diminished BMD in the same region. LS osteopenia was found in 7 (25.9%) patients with MRI spondylitis and LS BMD remained within the normal range in 20 (74.1%). In the absence of MRI spondylitis, LS osteopenia was observed in 14 (11.4%) patients and LS BMD was normal in 109 (88.6%) ($p < 0.05$).

Conclusion. There was an association between inflammatory LS changes, as evidenced by MRI, and reduced BMD in the same region. Our findings confirm the hypothesis that bone mass loss in the vertebral bodies in early axSpA results from local inflammation.

Key words: axial spondyloarthritis; magnetic resonance imaging spondylitis; bone mineral density.

For reference: Gubar EE, Dubinina TV, Dyomina AB, et al. Does bone mineral density change in early axial spondyloarthritis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):29-32.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-29-32>

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме [1]. При анкилозирующем спондилите (АС) и спондилоартритах (СпА) имеется высокий риск развития ОП, причем потеря костной массы выявляется уже на ранних стадиях заболевания [2–4]. По данным многочисленных исследований [4–6], снижение минеральной плотности кости (МПК) при АС происходит преимущественно в аксиальном скелете и в шейке бедренной кости (ШБК), но не в костях предплечья. Уже на ранних стадиях СпА у 14–27% пациентов выявляется снижение костной массы в поясничном отделе (ПО) позвоночника, у 4–14% больных — в проксимальном отделе бедренной кости [2, 7]. При раннем аксиальном СпА (аксСпА), когда еще нет типичных структурных изменений позвоночника, способствующих иммобилизации пациентов, потеря костной массы, по мнению большинства авторов, связана со стойкой воспалительной активностью заболевания [3].

В основе патологических механизмов костной резорбции при СпА лежит воспаление, а более конкретно — дисбаланс в системе RANKL/остеопротегерин [8]. Провоспалительные цитокины, играющие важную роль в патогенезе СпА, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) [9], интерлейкин 17 (ИЛ17) [10], ИЛ23 [10] и некоторые другие, обладают способностью стимулировать резорбцию костной ткани.

В ряде работ [11, 12] была показана взаимосвязь между снижением МПК и повышением острофазовых показателей воспаления, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) у больных ранним аксСпА. Другими авторами [3, 4] была выявлена ассоциация между потерей костной массы и наличием воспалительных изменений (ВИ) в близлежащих отделах аксиального скелета по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Исследований, посвященных изучению взаимосвязи между снижением МПК и воспалительной активностью заболевания у больных ранним аксСпА, в России до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования состояла в изучении МПК ПО позвоночника и ШБК у пациентов с ранним аксСпА и связи МПК с активностью заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 150 пациентов (59 мужчин и 91 женщина) с диагнозом аксСпА, установленным в соответствии с классификационными критериями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2009 г. [13]. В научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой отбирались больные в возрасте от 18 до 45 лет, имеющие воспалительную боль в спине (ВБС), в соответствии с критериями ASAS, длительностью ≤ 5 лет. В исследование

не включались беременные женщины, пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.), а также больные с тяжелой органической патологией, алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями. Все пациенты проживали в Москве или Московской области и последовательно обратились в поликлинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с марта 2012 г. по декабрь 2014 г.

Средний возраст пациентов составил $28,4 \pm 6,8$ года, длительность заболевания — $23,3 \pm 16,4$ мес. У 42% больных помимо ВБС имелся периферический артрит, у 31,5% были клинические признаки поражения тазобедренных суставов (ТБС). У 48,7% пациентов определялись энтезиты, у 5,3% — дактилит. Внеклеточные проявления встречались нечасто: увеит был выявлен у 4,7% больных, псориаз — у 6%, воспалительные заболевания кишечника — у 1,3% пациентов. Медиана [25-й; 75-й перцентили] уровня СРБ составила 4,3 [1,0; 20,6] мг/л, СОЭ — 8 [5; 24] мм/ч (по Панченкову). У большинства (79,3%) больных был выявлен HLA-B27-антиген. У половины (51,3%) пациентов при включении в исследование при рентгенографии обнаружен достоверный сакроилит; таким образом, им уже мог быть установлен диагноз «классического» АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями. Клиническая активность СпА определялась согласно индексам BASDAI [14] и ASDAS-СРБ [14]. У пациентов, включенных в данное исследование, медиана индекса BASDAI составила 4,3 [2,2; 6,0] балла, ASDAS-СРБ — 2,2 [1,3; 3,3]. Оценка функционального статуса включала функциональный индекс BASFI [14]. Медиана индекса BASFI составила 1,9 [0,9; 5,0] балла. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП), BASDAI, и BASFI использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) с количеством баллов от 0 до 10.

Всем 150 пациентам проводили МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывалось наличие боли в области этих суставов в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений в них) выполняли также МРТ ТБС; всего обследовано 107 человек. МРТ проводилась на аппарате Signa Exite (General Electric, Германия), 0,35 Т, матрица 288×192 . ПО позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. ВИ определялись в режиме STIR [14] с толщиной срезов 4 мм. Наличие ВИ в КПС, позвоночнике и в ТБС констатировали, если признаки остейта определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе [14]. При оценке МРТ-признаков коксита, помимо остейта, учитывали также выпот в полость сустава [14].

Всем пациентам проводилась денситометрия ПО позвоночника (L_{1-IV}) и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии от 2007 г. [15] для оценки МПК использовался Z-критерий. Сниженной МПК соответствует значение Z-критерия ≤ -2 SD хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Пациентам, включенным в настоящее исследование, глюкокортикоиды (ГК) вводили только внутрисуставно. Внутрисуставные введения ГК допускались не более 2 раз за 3 мес. Все пациенты были в фертильном возрасте.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам денситометрии 150 пациентов с аксСпА медиана Z-критерия составила: $-0,7$ $[-1,3; -0,2]$ SD для ШБК и $-0,9$ $[-1,6; -0,6]$ SD для ПО позвоночника. Сниженная МПК хотя бы в одном исследуемом отделе была выявлена у 27 (18,0%) больных. У 21 (14,0%) пациента имелась сниженная костная масса в ПО, у 8 (5,3%) – в ШБК. У 2 (1,3%) больных диагностирована сниженная МПК в двух исследуемых отделах. Не выявлено ассоциации между остеопенией и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, уровень СРБ; табл. 1).

При МРТ ВИ как минимум в одном из исследуемых отделов аксиального скелета (в КПС, ПО позвоночника или ТБС) были обнаружены у 117 (78,0%) пациентов. У 21 (17,9%) из них выявлена остеопения в ПО позвоночника и/или ШБК, а у 96 (82,1%) сохранялись нормальные показатели МПК. При отсутствии ВИ по данным МРТ ($n=33$),

osteopения обнаружена у 6 (18,2%) больных, а у 27 (81,8%) МПК была в норме ($p=0,96$).

Признаки активного сакроилиита (СИ) при МРТ (МРТ-СИ) выявлены у 104 (69,3%) пациентов. Osteopения наблюдалась у 18 (17,3%) из них, а у 86 (82,7%) МПК была в пределах нормы. У 9 из 46 (19,6%) больных без МРТ-СИ была диагностирована остеопения, а у остальных 37 (80,4%) пациентов МПК оставалась нормальной ($p=0,73$).

ВИ ТБС по данным МРТ (МРТ-коксит) были обнаружены у 24 (22,5%) из 107 пациентов, которым проводилось МРТ ТБС. У 3 (12,5%) из этих 24 больных наблюдалась остеопения, а у 21 (87,5%) МПК была в пределах нормы. Osteopения также выявлена у 19 (22,9%) пациентов без МРТ-коксит, а у 64 (77,1%) зафиксированы нормальные значения МПК ($p=0,27$).

МРТ-признаки ВИ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) были выявлены у 27 (18%) больных. У 9 (33,3%) из них наблюдалась остеопения, а у 18 (66,7%) – значения МПК были нормальными. При отсутствии МРТ-спондилита ($n=123$) остеопения определялась у 18 (14,6%) больных, нормальные показатели МПК – у 105 (85,4%; $p=0,03$). При наличии МРТ-признаков ВИ средний возраст ($26,8 \pm 5,3$ года) больных со сниженной МПК не отличался от возраста ($28,9 \pm 7,3$ года; $p=0,2$) тех, у кого МПК была в пределах нормальных значений. Аналогичные данные (соответственно $31,3 \pm 5,4$ и $29,5 \pm 7,7$ года; $p=0,58$) получены для пациентов, не имевших ВИ по данным МРТ.

Кроме того, мы проанализировали взаимосвязь между наличием МРТ-признаков ВИ в ПО позвоночника и МПК в этом же отделе. Среди больных, имевших МРТ-спондилит ($n=27$), остеопения в ПО выявлена у 7 (25,9%), а у 20 (74,1%) МПК была нормальной. При отсутствии МРТ-спондилита ($n=123$) остеопения в ПО наблюдалась у 14 (11,4%) пациентов, а у 109 (88,6%) сохранялась нормальная МПК ($p<0,05$). Результаты данных МРТ ПО и денситометрии ПО позвоночника представлены в табл. 2.

Обсуждение

В российской когорте больных ранним аксСпА у 18,0% молодых пациентов (медиана возраста 27 лет) при небольшой длительности заболевания (медиана 21 мес)

Таблица 1 Взаимосвязь между МПК и другими изучавшимися параметрами

Параметры	Больные со сниженной МПК (n=27)	Больные с нормальными показателями МПК (n=123)	p
Пол, n:			
мужчины	11	48	$p=0,98$
женщины	16	75	$p=0,98$
BASDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,1; 5,5]	4,3 [2,2; 5,8]	$p=0,95$
ASDAS-СРБ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,1; 3,7]	2,1 [1,3; 3,1]	$p=0,90$
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,0; 35,6]	3,9 [0,9; 20,3]	$p=0,82$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \sigma$	$25,5 \pm 18,6$	$20,6 \pm 15,1$	$p=0,15$
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$27,8 \pm 5,6$	$29,0 \pm 7,4$	$p=0,41$

Таблица 2 Ассоциация между ВИ ПО позвоночника по данным МРТ и результатами денситометрии ПО позвоночника.

Результаты МРТ ПО позвоночника (n=150)	Сниженная МПК в ПО, n (%)	Нормальные показатели МПК в ПО, n (%)	p
ВИ + (n=27)	7 (25,9)	20 (74,1)	
ВИ – (n=123)	14 (11,4)	109 (88,6)	$<0,05$

диагностирована остеопения в ПО позвоночника и/или ШБК. Сходные результаты получены К. Briot и соавт. [3] при обследовании французской когорты больных ранним аксСпА (DESIR-когорта): у13% больных молодого возраста (медиана возраста 34 года) с небольшой длительностью клинических симптомов (медиана 19 мес) была выявлена остеопения. У наших пациентов, как и у больных из DESIR-когорты, остеопения в позвоночнике определялась чаще (у 14% российских больных и у 11% французских), чем в бедренной кости (5,3 и 4,2% соответственно).

В настоящем исследовании выявлена ассоциация между наличием активного спондилита по данным МРТ ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и остеопенией в этом же отделе. Кроме того, показана взаимосвязь между наличием МРТ-спондилита и остеопенией хотя бы в одном из исследуемых отделов (ПО позвоночника и/или ШБК). Наши данные во многом согласуются с результатами К. Briot и соавт. [3], которые в своей работе на большом клиническом материале (332 пациента) показали, что факторами риска снижения МПК ($Z \leq -2$ SD хотя бы в одном из исследуемых отделов) у больных ранним аксСпА являются: наличие ВИ в позвоночнике и/или КПС по данным МРТ ($p=0,001$), повышение СОЭ или уровня СРБ ($p=0,037$) и мужской пол ($p=0,0004$). При обследовании пациентов DESIR-когорты была также выявлена ассоциация между остеопенией (в любом отделе) и высокими показателями ASDAS-СРБ ($p=0,006$). По результатам этого исследования, наличие МРТ-спондилита в 3 раза увеличивает риск снижения МПК в позвоночнике.

Ранее G. Haugeberg и соавт. [4] при обследовании 30 больных ранним СпА обнаружили, что снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости коррелирует с концентрацией СРБ и с выраженностью костномозгово-

го отека в области КПС по данным МРТ. Обобщая результаты немногочисленных работ по исследованию МПК при раннем СпА, можно сделать вывод, что потеря костной массы у этих больных является результатом системного и локального воспаления. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что сниженная МПК в ПО позвоночника при раннем аксСпА — результат локального воспаления. В то же время, в отличие от К. Briot и соавт. [3], мы не выявили ассоциации между остеопенией и повышением острофазовых показателей воспаления, а также между низкой костной массой и активностью заболевания по индексу ASDAS-СРБ. Возможно, это связано с тем, что показатели активности заболевания у пациентов из DESIR-когорты [3] были выше, чем у наших больных (медианы ASDAS-СРБ 3,1 и 2,2 балла, BASDAI — 4,8 и 4,3 балла, СРБ — 9,9 и 4,3 мг/л соответственно).

В заключение следует подчеркнуть, что сниженная МПК при раннем аксСпА несколько чаще наблюдается у больных с активными очагами воспаления в костной ткани, выявляемыми при МРТ. Дальнейшее наблюдение за данной когортой пациентов позволит оценить динамику показателей МПК, в том числе на фоне проводимой противовоспалительной терапии.

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. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 270 p.]
2. Toussiot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:882-8. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.882
3. Briot K, Durnez A, Paternotte S, et al. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1914-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201845
4. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D, et al. Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthritis: a 1-year observational study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1364-6. doi: 10.1136/ard.2009.124982
5. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002;29:1511-9.
6. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y, et al. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2007;13:20-4. doi: 10.1097/01.rhu.0000255688.83037.42
7. Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44:772-6. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.028
8. Kim H-R, Kim H-Y, Lee S-H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology*. 2006;45:1197-200. doi: 10.1093/rheumatology/kei072
9. Klingberg E. Clinical study on osteoporosis in ankylosing spondylitis. Dissertation. Gothenburg: Centre for Bone and Arthritis Research Department of Rheumatology and Inflammation Research Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg; 2013.
10. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheum*. 2011;30(2):269-73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
11. Maillefert JF, Aho LS, Maghraoui A, et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2001;12:605-9. doi: 10.1007/s001980170084
12. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319-24. doi:10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G
13. 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(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
14. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl. II:ii-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
15. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.

Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом

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

¹ГБОУ 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. Россолимо, 11

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egorievsk, 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., Egorievsk, 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 28.10.15

Рецидивирующий увеит является серьезной проблемой для больных анкилозирующим спондилитом (АС). Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно снижают частоту обострений увеита у больных АС, но не всегда доступны. В связи с этим целесообразно оценить влияние традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на течение увеита при АС.

Цель — сопоставить частоту обострений увеита при АС на фоне комбинированной терапии сульфасалазином (СУЛЬФ) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с монотерапией НПВП.

Материал и методы. Обследовано 111 пациентов с достоверным АС, имевших в течение болезни по крайней мере один эпизод увеита. Комбинированную терапию, включавшую СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП, получали 49 человек в течение как минимум 1 года. У 6 из 49 пациентов на фоне этого лечения отмечалось часто рецидивирующее течение увеита — свыше трех эпизодов в год, у 43 — не более трех эпизодов в год. Остальные 62 пациента принимали только НПВП на протяжении всего периода наблюдения. У 9 из них средняя частота увеита составила свыше трех атак в год, у 53 — не более трех атак в год. Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, 23 человека до назначения СУЛЬФ не менее 1 года принимали только НПВП; у 10 из них в этот период отмечались частые рецидивы — более трех эпизодов увеита в год, у 13 — три эпизода и менее.

Результаты и обсуждение. Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило $2,06 \pm 2,04$ в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ — $1,41 \pm 1,83$ в год ($p=0,08$). Среди пациентов с частотой атак увеита не более трех в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно ($p=0,04$). Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно ($p=0,9$). В подгруппе пациентов, получавших последовательно монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено у 13 больных с исходной частотой атак три и менее в год: с $1,92 \pm 0,96$ до $0,4 \pm 0,44$ ($p=0,00003$). У 10 человек с часто рецидивирующим течением увеита (более трех эпизодов в год) снижение частоты обострений на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией было недостоверным: с $5,9 \pm 3,02$ до $5,33 \pm 1,1$ ($p=0,6$).

Вывод. Комбинированная терапия СУЛЬФ и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (свыше трех атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; увеит; сульфасалазин.

Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):33-37.

EFFECT OF SULFASALAZINE ON THE COURSE OF UVEITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

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

Relapsing uveitis is a serious problem for patients with ankylosing spondylitis (AS). Tumor necrosis factor- α inhibitors significantly reduce the frequency of uveitis attacks in AS patients, but they are not always available. In this connection, it is appropriate to evaluate the effect of traditional disease-modifying antirheumatic drugs on the course of uveitis in AS.

Objective: to compare the frequency of uveitis attacks in AS during combined therapy using sulfasalazine (SULF) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus monotherapy with NSAIDs.

Subjects and methods. A total of 111 patients with significant AS who had at least one uveitis attack during the disease were examined. 49 subjects received combined therapy including SULF 2 grams daily and NSAIDs for at least 1 year. Six of the 49 patients were noted to have frequently relapsing uveitis (above 3 episodes yearly); 43 had no more than 3 ones per year. The remaining 62 patients took NSAIDs only throughout the follow-up period. Nine of them had an average of 3 uveitis attacks per year; 53 had no more than 3 ones per year. Out of the 49 patients receiving combined therapy with NSAIDs and SULF, 23 took NSAIDs only at least 1 year before SULF use; 10 of them were observed to have frequent relapses in that period and 13 had three or fewer episodes.

Results and discussion. The entire group showed an average of 2.06 ± 2.04 uveitis attacks per year during monotherapy with NSAIDs and 1.41 ± 1.83 attacks yearly during combined therapy with NSAIDs and SULF ($p = 0.08$). Among the patients with less than 3 uveitis attacks per year, the mean number of episodes was significantly fewer during combined therapy than during NSAID monotherapy: 0.99 ± 0.87 and 1.37 ± 0.91 , respectively ($p = 0.04$). Among those with frequently relapsing uveitis (more than 3 attacks per year), the mean number of episodes yearly was not significantly different during NSAID monotherapy and combined therapy: 5.7 ± 2.5 and 5.5 ± 2.7 , respectively ($p = 0.9$). In a subgroup of patients receiving sequentially NSAID monotherapy and combined therapy with NSADs and SULF, 13 patients with three or fewer baseline attacks per year displayed a significant reduction in the frequency of episodes from

1.92±0.96 to 0.4±0.44 (p = 0.00003). During combined therapy versus monotherapy, 10 patients with frequently relapsing uveitis (over 3 episodes yearly) exhibited an insignificant reduction in the number of relapses from 5.9±3.02 to 5.33±1.1 (p = 0.6).

Conclusion. Combined therapy with SULF and NSAIDs does not substantially affect the frequency of uveitis episodes in AS patients with frequently relapsing uveitis (above 3 attacks per year), but significantly reduces the number of episodes among patients with its mild course (less than 3 attacks yearly).

Key words: ankylosing spondylitis; uveitis; sulfasalazine.

For reference: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Effect of sulfasalazine on the course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):33-37.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-33-37>

Рецидивирующий увеит является серьезной проблемой для больных анкилозирующим спондилитом (АС). Примерно у 25% больных АС увеит протекает с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более десяти – на протяжении болезни, а у 1/3 больных развиваются осложнения, приводящие к снижению зрения, причем развитие осложнений коррелирует с частотой обострений увеита [1]. Поэтому предотвращение повторных эпизодов увеита является важной задачей в стратегии лечения АС.

Эффективным методом воздействия на увеит при АС является терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Эти препараты не только существенно уменьшают боль в позвоночнике и суставах, но и достоверно снижают частоту обострений увеита [2–5]. Однако широкое применение ингибиторов ФНО α ограничено рядом факторов: высокой стоимостью лечения, необходимостью тщательной оценки состояния пациента для исключения латентно протекающих инфекций, главным образом, туберкулезной, и других заболеваний как перед началом, так и в процессе лечения. Это диктует необходимость поиска более доступных терапевтических опций для воздействия на увеит при АС, и, в первую очередь, оценки эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В круг интересов ревматолога попадает прежде всего сульфасалазин (СУЛЬФ). Этот препарат традиционно чаще других БПВП используется у пациентов с АС. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению АС, СУЛЬФ отдается приоритет перед другими БПВП для лечения больных с вовлечением периферических суставов [6, 7]. Что касается оценки эффективности СУЛЬФ в отношении увеита, то таких работ мало. Немногочисленные данные свидетельствуют о способности этого препарата предотвращать рецидивы увеита. Однако оба исследования, на которые обычно ссылаются, проведены на небольших группах больных (10 и 22 пациента) с разными типами увеита; для сравнения использовались группы «без лечения» [8, 9]. Пациенты с АС, как правило, постоянно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые также воздействуют на увеит. В связи с этим представляется важным оценить реальный вклад СУЛЬФ в предотвращение обострений увеита у больных АС.

Цель исследования – сопоставить частоту обострений увеита при АС на фоне комбинированной терапии СУЛЬФ и НПВП в сравнении с монотерапией НПВП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 111 пациентов с АС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2008 по 2014 г. Все пациенты соответствовали модифицированному Нью-Йоркским критериям диагноза АС и имели в анамнезе по крайней мере один эпизод увеита [10]. Сведения об эпизодах увеита основывались на сообщениях пациентов и данных медицинской документации. Средний возраст больных составил 42,4±16,3 года. Средняя продолжительность АС – 18,9±13,5 года. HLA-B27 был выявлен у 107 (96,4%) больных. 49 человек получали комбинированную терапию, включавшую СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП, не менее 1 года. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила 3,9±2,3 года. У 6 из 49 пациентов на фоне этого лечения было часто рецидивирующее течение увеита – более трех эпизодов в год, у 43 – не более трех эпизодов в год (табл. 1).

Только НПВП на протяжении всего периода наблюдения принимали 62 пациента; средняя длительность лечения составила 7,2±6,4 года. У 9 из них средняя частота увеита составила более трех атак в год, у 53 – не более трех атак в год.

Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ, 23 до назначения последнего ≥ 1 года принимали только НПВП; у 10 из них в этот период было течение с частыми рецидивами – более трех эпизодов увеита в год, у 13 – не более трех.

Для оценки эффективности лечения сравнивалась частота обострений увеита на фоне применения комбинированной терапии СУЛЬФ и НПВП и монотерапии НПВП. Частота обострений определялась как среднее число атак увеита в год путем деления общего количества обострений в период лечения на продолжительность лечения в годах для каждого пациента, затем рассчитывалось среднее значение для всей группы больных. Статистическая обработка данных (определение средних величин и стандартного отклонения, достоверности различий) производилась при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Таблица 1 Частота обострений увеита на фоне комбинированного лечения СУЛЬФ+НПВП и монотерапии НПВП

Число атак увеита в год	Монотерапия НПВП (n=62)	Комбинированная терапия НПВП и СУЛЬФ (n=49)	Пациенты из группы комбинированной терапии, у которых до назначения СУЛЬФ не менее года проводилась монотерапия НПВП (n=23 из 49)
>3, n	9	6	10
≤3, n	53	43	13

Результаты

Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило $2,06 \pm 2,04$ в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ – $1,41 \pm 1,83$ в год, однако различия были недостоверны ($p=0,08$).

Среди пациентов с частотой атак увеита не более трех в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на фоне монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно ($p=0,04$).

Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно ($p=0,9$).

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

Данные по сравнительной частоте обострений увеита на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ и монотерапии НПВП представлены в табл. 2 и на рис. 1, 2.

Обсуждение

СУЛЬФ широко используется для лечения воспалительных ревматических заболеваний с 80-х годов XX в.

Он неплохо себя зарекомендовал при ревматоидном артрите (РА), а в последующем нашел применение в терапии АС и других спондилоартритов (СпА). Поскольку в основе одного из механизмов противовоспалительного эффекта СУЛЬФ лежит опосредованное воздействие на ФНО α путем индукции апоптоза макрофагов, уместно было ожидать благоприятных результатов при назначении СУЛЬФ больным АС. Тем не менее данные исследований и клиническая практика не всегда оправдывали оптимистичные ожидания. Эффективность СУЛЬФ при АС оценивалась в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях [11–16]. СУЛЬФ достоверно уменьшал выраженность утренней скованности, снижал острофазовые показатели, но не влиял на боль в спине, функцию позвоночника и прогрессирование спондилита, причем препарат был более эффективен у пациентов с небольшой длительностью заболевания и вовлечением периферических суставов.

Вследствие слабой эффективности при аксиальном варианте АС и в связи с селективным воздействием только у ограниченной части больных с периферическим артритом в настоящее время СУЛЬФ во всем мире не используется широко для лечения АС, в особенности после внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые достоверно превосходят СУЛЬФ по эффективности в отношении поражения и осевого скелета и периферических суставов [16]. Так, в США доля пациентов с АС, получающих СУЛЬФ, в 2004 г. составляла 14%, в 2010 г. – 3% [17, 18]. В Европе частота применения СУЛЬФ при АС также низкая – 10–12% [19, 20].

В России, напротив, достаточно большая часть больных АС получают СУЛЬФ, причем не всегда обоснованно.

Таблица 2 Частота обострений увеита у больных АС на фоне комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ и монотерапии НПВП, $M \pm \delta$

Число атак увеита в год	НПВП	НПВП+СУЛЬФ	Пациенты из группы комбинированной терапии, у которых до назначения СУЛЬФ проводилась монотерапия НПВП	
n	62	49	23/49	
Всего	$2,06 \pm 2,04$	$1,41 \pm 1,83$		
n	9/62	6/49	10/23	
Более трех атак в год	$5,7 \pm 2,5$	$5,5 \pm 2,7$	$5,9 \pm 3,02$	$5,33 \pm 1,1$
n	53/62	43/49	13/23	
Не более трех атак в год	$1,37 \pm 0,91$	$0,99 \pm 0,87^*$	$1,92 \pm 0,96$	$0,4 \pm 0,44^{**}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

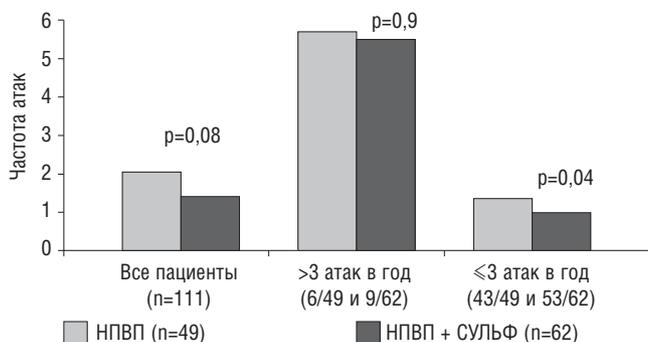


Рис. 1. Средняя частота атак увеита на фоне монотерапии НПВП в сравнении с комбинированной терапией НПВП и СУЛЬФ

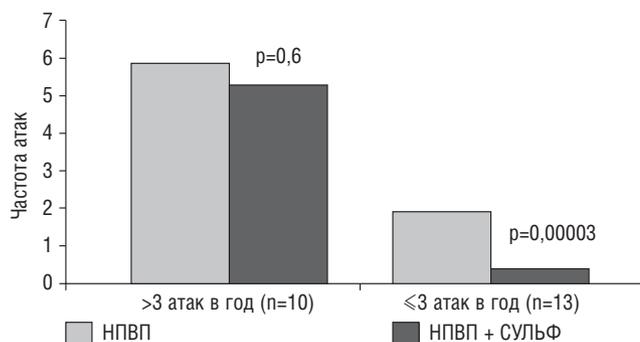


Рис. 2. Снижение частоты атак увеита после переключения с монотерапии НПВП на комбинированную терапию НПВП и СУЛЬФ (n=23)

ванно. Так, по данным, полученным из 24 регионов России, из 330 больных АС 57% когда-либо принимали СУЛЬФ [21]. Из них только 1/4 отмечали положительный эффект этого препарата. В этой же работе отмечено, что увеит был у 72 человек, из них СУЛЬФ получали 22 (32%). Однако влияние СУЛЬФ на течение увеита в этой работе не исследовалось.

Что касается активности препарата в отношении увеита при АС, то доказательная база минимальна. Имеются данные одного рандомизированного исследования, выполненного в 2000 г. на 22 пациентах с АС [8]. В исследование продолжительностью 3 года были включены 22 больных, имевших не менее двух атак увеита за последний год. Из них 10 пациентам был назначен СУЛЬФ в дозе 3 г на 6 мес и 2 г на оставшийся период исследования; 12 пациентам лечение не назначалось. К концу 1-го года исследования частота обострений увеита у больных, получавших СУЛЬФ, была достоверно ниже, чем в группе сравнения, и эти различия сохранялись до конца наблюдения, что позволило сделать вывод об эффективном воздействии СУЛЬФ на частоту атак увеита при АС. Данное проспективное исследование было проведено с соблюдением рандомизации и строгого режима дозирования препарата. При этом оценивался эффект изолированного приема СУЛЬФ без НПВП. Однако результаты получены на небольшом количестве больных. В нашем исследовании ретроспективно проанализированы данные, основанные на рутинной клинической практике. Впервые на достаточно большой группе больных предпринята попытка оценить целесообразность использования СУЛЬФ в составе комплексной терапии у больных АС с рецидивирующим увеитом.

Полученные результаты в целом согласуются с устоявшимися на сегодняшний день представлениями о СУЛЬФ как о препарате с умеренно выраженным противовоспалительным эффектом: достоверное уменьшение частоты обострений увеита отмечено только среди больных с нечасто рецидивирующим течением (не более трех атак в год). При более агрессивном течении увеита (более трех обострений в год) достоверного снижения

частоты обострений не произошло. При этом следует отметить, что доза СУЛЬФ у всех пациентов в нашем исследовании составляла 2 г/сут, как принято в обычной клинической практике. Возможно, назначение препарата по 2,5–3 г/сут может обеспечить более значимый эффект.

Основываясь на полученных нами результатах и данных литературы, можно рассматривать СУЛЬФ как уместный компонент комплексной терапии больных АС не только с периферическим артритом, но и с рецидивирующим увеитом. При этом в случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита показано назначение более активной терапии – ингибиторов ФНО α , которые, как было продемонстрировано в нашей предыдущей работе [5], достоверно превосходят традиционную терапию по эффективности в отношении увеита.

Выводы

Комбинированная терапия СУЛЬФ и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (более трех атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год).

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 337, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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 дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на Европейском конгрессе ревматологов (10–13 июня 2015 г., Рим).

ЛИТЕРАТУРА

1. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520–6 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rummyantseva 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
2. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696–701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
3. Coates L, McGonagle D, Bennett A. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:729–30. doi: 10.1136/ard.2007.077370
4. Guignard S, Gossec L, Salliot C. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631–4. doi: 10.1136/ard.2006.052092
5. 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, Rummyantseva 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
6. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 271–89 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 271–89].
7. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896–904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
8. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with

- ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)*. 2000 Jun;14(Pt 3A):340-3. doi: 10.1038/eye.2000.84
9. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003;(6):1277.
 10. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
 11. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325-9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C
 12. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004800.
 13. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis: a twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1111-6. doi: 10.1002/art.1780310905
 14. Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, et al. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies. *Z Rheumatol*. 2002;61(2):159-67. doi: 10.1007/s003930200024
 15. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006;33(4):722-31.
 16. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-51. doi: 10.1002/art.30223
 17. Ward MM, Kuzis S. Treatments used by patients with ankylosing spondylitis: comparison with the treatment preferences of rheumatologists. *J Clin Rheumatol*. 1999;(5):1-8. doi: 10.1097/00124743-199902000-00001
 18. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: Relic or niche medication? *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1472-4. doi: 10.1002/art.30225
 19. Van der Heijde D, Landewe R, van der Linden S. How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1979-85. doi: 10.1002/art.21133
 20. Collantes E, Zarco I P, Munoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) – extended report. *Rheumatology*. 2007;46:1309-15. doi: 10.1093/rheumatology/kem084
 21. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):15-20 [Erdes SF, Volnuhin EV, Galushko EA, et al. Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1195

Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите?

Дубинина Т.В., Кузяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф.

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
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Contact: Tatiana Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 26.01.16

В рекомендациях по лечению анкилозирующего спондилита (АС) упоминание о миорелаксантах отсутствует. Тем не менее в амбулаторной практике у 53,1% больных АС миорелаксанты используются для комбинированной терапии в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Отсутствие четких рекомендаций, с одной стороны, делает прием этих лекарств бесконтрольным, а с другой – существенно ограничивает терапевтические возможности.

Цель – изучить краткосрочный эффект и безопасность применения толперизона гидрохлорида (ТГХ, Мидокалм®) у больных АС на фоне групповых занятий лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы. В исследование включено 40 больных с достоверным диагнозом АС, в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в группе I (n=20) пациенты получали НПВП в сочетании с ЛФК, в группе II (n=20) – НПВП, ЛФК и ТГХ в дозе 450 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, активности и функциональным нарушениям. Исходно и после завершения исследования определялись следующие параметры: индексы BASDAI, BASFI, общая оценка активности болезни пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценка эффективности ЛФК пациентом (ЧРШ, где 0 – очень эффективна, 10 – не эффективна), контроль переносимости ТГХ (учет неблагоприятных реакций). Определяли подвижность позвоночника с использованием тестов, входящих в индекс BASMI, и экскурсии грудной клетки.

Результаты и обсуждение. На фоне ЛФК в обеих группах было отмечено достоверное увеличение объема движений ($p < 0,03$) при измерении экскурсии грудной клетки и выполнении модифицированного теста Шобера, уменьшение индекса BASDAI ($p < 0,01$) и индекса BASFI ($p < 0,009$), а также общей оценки активности болезни пациентом ($p < 0,02$) по сравнению с исходным уровнем. При этом в группе II, по данным модифицированного теста Шобера, увеличение подвижности было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе I. Оценка эффективности ЛФК по мнению пациента в группе I за время наблюдения достоверно не изменилась, тогда как в группе II в конце исследования она достоверно увеличилась по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). Достоверных различий в динамике индексов BASDAI и BASFI между группами не было. При выполнении тестов, входящих в индекс BASMI, интенсивный прирост объема движений отмечался после третьего занятия ЛФК. У пациентов группы I он шел скачкообразно, тогда как в группе II – более быстро и равномерно. У больных группы II в ходе исследования серьезных неблагоприятных реакций на фоне приема ТГХ зарегистрировано не было.

Заключение. Включение ТГХ в лечение больных АС способствует повышению эффективности ЛФК. Требуются дальнейшие исследования по применению миорелаксантов, в том числе ТГХ, при АС с целью создания рекомендаций по использованию данного класса препаратов при этом заболевании.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; лечебная физкультура; миорелаксанты; толперизона гидрохлорид; эффективность.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Кузяков СН, Сухарева МЛ, Эрдес ШФ. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):38-42.

MUSCLE RELAXANTS: ARE THEY NEEDED IN ANKYLOSING SPONDYLITIS?

Dubinina T.V., Kuzyakov S.N., Sukhareva M.L., Erdes Sh.F.

Guidelines for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) lack muscle relaxants. At the same time, the latter are used for combined therapy using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in 53.1% of patients in an outpatient setting. No clear recommendations make the administration of these agents uncontrolled, on the one hand, and substantially restrict therapeutic possibilities, on the other.

Objective: to investigate the short-term effect and safety of using tolperisone hydrochloride (THC, Mydocalm®) in patients with AS during group therapeutic exercise (TE).

Subjects and methods. The investigation included 40 patients aged over 18 years with a valid diagnosis of AS who had been treated at the Clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and agreed to participate in the study. All the patients were randomized in a 1:1 ratio into two groups: 1) 20 patients used NSAIDs in combination with TE; 2) 20 patients received NSAIDs, TE, and THC 450 mg/day. The groups were matched for age, gender, disease duration, and functional impairments. Before and after completion of the investigation, the investigators estimated BASDAI, BASFI, patient-rated numerical pain rating scale (NPRS), patient-rated TE performance scores (NPRS, where 0 (very effective), 10 (ineffective), THC tolerance monitoring (consideration of adverse events). Spinal motility was evaluated using BASMI and chest excursion measurement.

Results and discussion. During TE, both groups showed a significant increase in the volume of movements ($p < 0.03$), when measuring chest excursion and carrying out modified Schober's test, a decrease in BASDAI ($p < 0.01$) and BASFI ($p < 0.009$), as well as a reduction in patient-rated overall disease activity assessment ($p < 0.02$) as compared to the baseline values. At the same time the modified Schober test revealed that the increase in motility was significantly higher in Group 2 than in Group 1 ($p < 0.05$). During the follow-up, the patient-rated evaluation of TE efficiency remained significantly unchanged in Group 1 whereas at the end of the study it significantly increased in Group 2 as compared to the baseline values ($p < 0.01$). There were no significant differences between the groups in the time course of changes in BASDAI and BASFI. When performing the BASMI tests, there was an intensive increment in the volume of movements after the third TE lesson. The increment occurred saltatorily in Group 1, but more rapidly and evenly in Group 2. No serious adverse events were recorded in Group 2 during the investigation.

Conclusion. Incorporation of THC into the treatment of patients with AS contributes to the enhanced efficiency of TE. There is a need for further investigations to study the use of muscle relaxants, including THC, in AS in order to elaborate recommendations on how to administer this class of drugs for this disease.

Key words: ankylosing spondylitis; therapeutic exercises; muscle relaxants, tolperisone hydrochloride; efficacy.

For reference: Dubinina TV, Kuzyakov SN, Sukhareva ML, Erdes ShF. Muscle relaxants: Are they needed in ankylosing spondylitis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):38-42.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-38-42>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Ведущим клиническим симптомом АС является боль в позвоночнике воспалительного ритма с максимальной интенсивностью во второй половине ночи и/или в ранние утренние часы, уменьшающаяся после физических упражнений, часто сопровождающаяся ощущением скованности, наиболее выраженным по утрам и после длительных периодов покоя. Постепенно хронический воспалительный процесс приводит к ограничению подвижности позвоночника, а в тяжелых случаях к формированию его деформаций в виде грудного кифоза. Скорость развития структурных изменений существенно зависит от адекватности реабилитации и медикаментозного лечения [2].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, при выборе тактики лечения АС следует учитывать имеющиеся клинические проявления заболевания, их выраженность, наличие факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояний, а также предпочтения и ожидания больного [3]. При этом основными целями терапии являются контроль за активностью заболевания (уменьшение боли, скованности, утомляемости), сохранение/увеличение функциональных возможностей и замедление развития (предотвращение) структурных повреждений [4].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) основой лечения АС является комбинация нефармакологических и фармакологических методов [5]. Среди всех лекарственных средств, используемых при данном заболевании, лидирующее место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их способности обеспечивать эффективное и быстрое уменьшение боли, скованности, улучшение функции суставов и позвоночника. Помимо этого, результаты ряда исследований подтверждают, что НПВП способны также замедлять и рентгенологическое прогрессирование АС за счет подавления костной пролиферации [6]. Однако не у всех больных удается купировать выраженную боль и скованность в позвоночнике и/или суставах с помощью НПВП: многие не могут принимать их длительно в связи с плохой переносимостью, а лечение генно-инженерными биологическими препаратами не всегда доступно. В такой ситуации в клинической практике врачи нередко комбинируют НПВП с миорелаксантами. Эффект данного лечения заключается не только в уменьшении боли и увеличении объема движений, но и в появлении возможности снизить дозу НПВП. Хорошо известно, что чем аккуратнее пациент следует рекомендациям по физической реабилитации, тем лучше его функциональный статус [2].

Сегодня существует достаточная доказательная база, основанная на большом числе рандомизированных клинических исследований и подтверждающая достоверное, по сравнению с плацебо (ПЛ), уменьшение интенсивности острой боли в спине на фоне лечения миорелаксантами [7]. Данные, касающиеся терапии хронической боли этими препаратами, малочисленны, противоречивы и имеют низкую степень доказательности [8, 9]. В рекомендациях ASAS по лечению АС миорелаксанты отсутствуют [5]. Тем не менее, по данным ряда работ, в амбулаторной практике у 53,1% больных АС миорелаксанты используются для комбинированной терапии в сочетании с НПВП, а от 40 до 82,2% пациентов применяют их длительно [10]. Таким образом, в клинической практике сложилась парадоксальная ситуация с использованием этих препаратов при АС. Отсутствие четких рекомендаций, с одной стороны, делает прием этих лекарств бесконтрольным, а с другой — существенно ограничивает терапевтические возможности. В связи с этим мы поставили **цель** — изучить краткосрочный эффект и безопасность применения толперизона гидрохлорида (ТГХ, Мидокалм®) у больных АС на фоне групповых занятий лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных с достоверным диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [1], в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все пациенты до (≥ 2 нед) и на всем протяжении исследования получали стабильную дозу НПВП. Применение физиотерапевтического лечения во время исследования не разрешалось. Исходно и после завершения исследования определялись следующие параметры: индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11], BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [11], общая оценка активности болезни пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценка эффективности ЛФК пациентом по ЧРШ (где 0 — очень эффективна, 10 — не эффективна), контроль переносимости ТГХ (учет неблагоприятных реакций — НР). Определяли также подвижность позвоночника с использованием тестов, входящих в индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [11], и экскурсии грудной клетки. Измерения подвижности позвоночника проводились одним и тем же исследователем, в одно и то же время до и после занятий ЛФК: в начале исследования, затем на протяжении следующих 5 занятий и в конце исследования (10-е занятие). Степень выраженности ограничений оценивалась с использованием трехбалльной шкалы оценки индекса BASMI (0 — легкая степень, 1 — умеренная, 2 — тяжелая) [11]. Комплекс ЛФК состоял из 15 упражнений, направленных на увеличение экскурсии грудной клетки и гибкости позвоночника, выполняемых в группе на ку-

шетках, продолжительностью 30 мин. Частота повторов одного упражнения варьировала от 4 до 8 раз. Занятия ЛФК проводились ежедневно (кроме субботы и воскресенья) в одно и то же время. Каждый пациент проходил 10 занятий ЛФК.

Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в I (n=20) пациенты получали НПВП в сочетании с ЛФК, во II (n=20) – НПВП, ЛФК и ТГХ в дозе 450 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, активности и функциональным нарушениям (см. таблицу).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне ЛФК в обеих группах было отмечено достоверное увеличение экскурсии грудной клетки (рис. 1) и объема движений по результатам модифицированного теста Шобера в сравнении с исходным уровнем (рис. 2), при этом в группе II увеличение подвижности при выполнении модифицированного теста Шобера было более значительным ($p < 0,05$), чем в группе I.

В обеих группах наблюдалась статистически значимая положительная динамика активности заболевания по индексу BASDAI (рис. 3), при этом достоверных различий между группами получено не было.

Сходные данные были получены и при оценке индекса BASFI, который в конце исследования в I и II группах достоверно уменьшился по сравнению с исходным уровнем: соответственно с 3,8 до 2,4 и с 3,6 до 2,0 балла ($p < 0,009$). Достоверных различий по динамике индекса BASFI между группами не было.

Общая оценка активности болезни пациентом достоверно улучшилась по сравнению с исходным уровнем в обеих группах ($p < 0,02$). В группе II динамика данного показателя была несколько больше, чем в группе I (уменьшение соответственно с 4,6 до 1,8 и с 4,8 до 2,7 балла), однако эти различия недостоверны.

Сравнительная клиническая характеристика больных I и II групп

Параметр	I группа (ЛФК + НПВП; n=20)	II группа (ЛФК+НПВП+ТГХ 450мг/сут; n=20)
Пол, n:		
женщины	4	2
мужчины	16	18
Возраст, годы, M±d	38,9±17,2	37,6±18,4
Продолжительность заболевания, годы, M±d	10,9±7,9	9,9±8,4
Активность заболевания (BASDAI), M±d	4,5±2,2	4,7±1,5
Функциональные нарушения (BASFI), M±d	3,8±2,4	3,6±2,8
Функциональные нарушения (BASMI), %:		
легкая степень	18	20
умеренная степень	72	80
тяжелая степень	0	0

Увеличение объема движений, оцениваемых с помощью тестов, входящих в индекс BASMI, начиналось после третьего занятия ЛФК. В группе I оно происходило скачкообразно, а в группе II – более быстро и равномерно. Эти различия можно видеть по результатам модифицированного теста Шобера (рис. 4).

Оценка эффективности ЛФК по мнению пациента в группе I за время наблюдения достоверно не изменилась (3,4 и 2,7; $p = 0,2$), тогда как в группе II она существенно повысилась – с 3,6 до 2,1 ($p < 0,01$).

У больных группы II в ходе исследования серьезных НР на фоне приема ТГХ зарегистрировано не было. У двух пациентов потребовалось снижение дозы препарата до 300 мг/сут (на 2-й и 4-й дни лечения соответственно) из-за развития головокружения на фоне применения его в дозе 450 мг/сут.

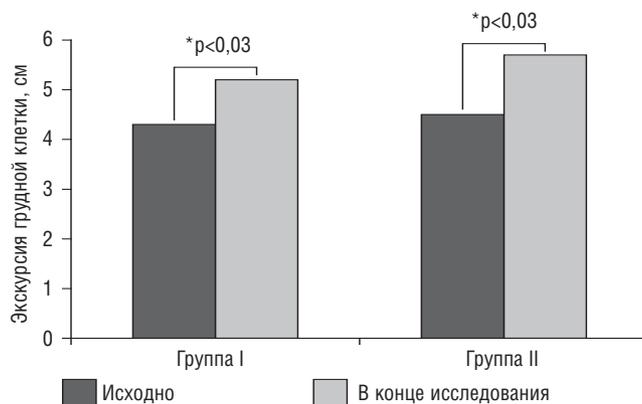


Рис. 1. Динамика экскурсии грудной клетки

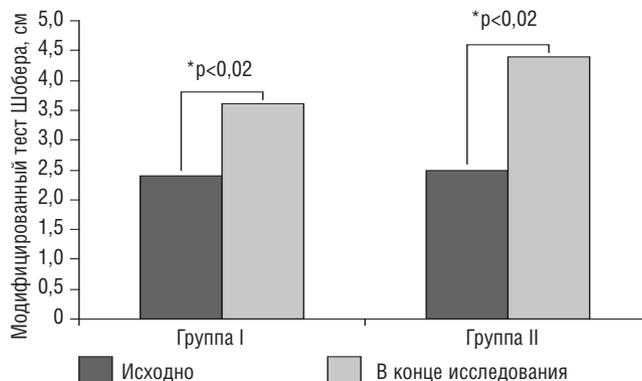


Рис. 2. Динамика результатов модифицированного теста Шобера

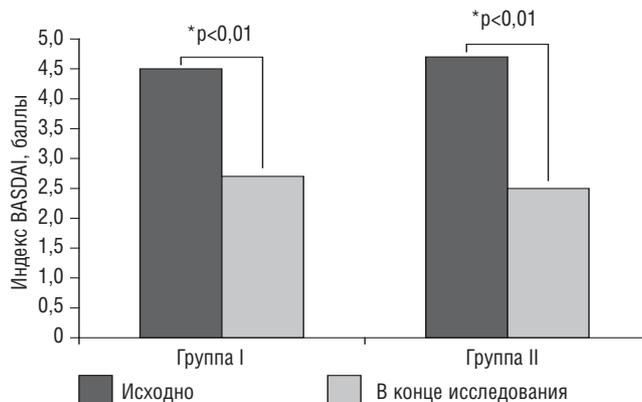


Рис. 3. Динамика индекса BASDAI

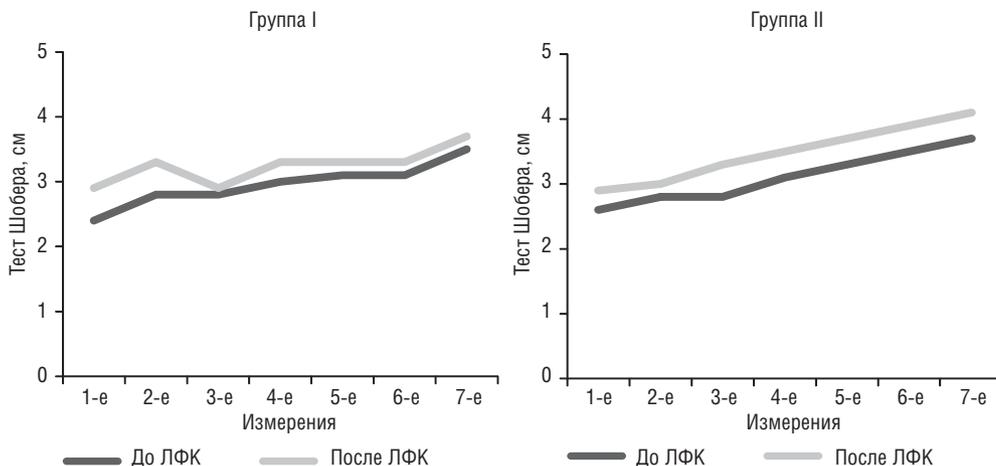


Рис. 4. Динамика объема движений по данным модифицированного теста Шобера

Обсуждение

Согласно ранее проведенным исследованиям, только у 40% больных АС удается достигнуть 40% улучшения по критериям ASAS на фоне использования современных препаратов, купирующих воспаление, включая генно-инженерные биологические препараты [10]. В связи с этим очевидным становится комплексный подход к лечению АС с применением как фармакологических, так и нефармакологических методов терапии.

В целом значение ЛФК, особенно групповой, выполняемой под контролем инструктора, в лечении АС оценивается достаточно высоко, в том числе и самими пациентами, но, несмотря на это, приверженность выполнению ЛФК у больных АС остается низкой [12]. По данным ранее проведенного нами исследования, причины низкой приверженности больных АС занятиям ЛФК связаны с недостатком информации о данном методе лечения, страхом возможного ухудшения состояния здоровья и неверием в ее эффективность. Мы предположили, основываясь на результатах собственной и других работ, что, возможно, когда-то полученный негативный опыт, в том числе на фоне плохого купирования боли в позвоночнике, может способствовать низкой мотивации больных АС к выполнению ЛФК. В связи с этим ЛФК должна подбираться индивидуально с учетом активности заболевания и функциональных способностей пациента, а правильный подбор медикаментозной терапии должен максимально подавлять болевые ощущения.

ТГХ относится к миорелаксантам центрального действия. В течение многих лет он успешно применяется для лечения спастичности при заболеваниях нервной системы, а также в терапии мышечного спазма при заболеваниях опорно-двигательного аппарата более чем в 30 странах мира. Особенностью этого препарата является способность блокировать натриевые каналы. Оказывая мембраностабилизирующее действие, Мидокалм снижает частоту формирования потенциалов действия в ноцицептивных периферических нервных волокнах, тормозит повышенную рефлекторную активность в спинном мозге и подавляет усиленную импульсацию из ретикулярной формации ствола мозга [13]. Согласно результатам нескольких мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проведенных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP), применение ТГХ не только уменьшает субъективное ощущение боли и увеличивает болевой

порог в мышцах, но и оказывает достоверное положительное влияние на качество жизни больных с болью в спине по сравнению с ПЛ [14]. Необходимо отметить, что работ зарубежных авторов по применению миорелаксантов при АС нет [15], а в отечественной литературе до недавнего времени использование этих препаратов обосновывалось путем экстраполяции данных из исследований по лечению неспецифической боли в спине [2, 16]. В 2013 г. А.П. Ребровым и соавт. [17] были опубликованы первые данные по применению миорелаксанта центрального действия тизанидина при АС в клинической практике. Было показано, что у больных АС совместное применение НПВП и миорелаксанта, используемого даже в минимальных дозах, позволяет достичь лучших результатов, чем монотерапия НПВП, а сама комбинированная терапия удовлетворительно переносится пациентами. Позже эти же авторы представили результаты еще одного исследования, в котором было определено, что у пациентов, получавших трехкомпонентную терапию (комбинация нимесулида 200 мг/сут, тизанидина 4–8 мг/сут и местной формы НПВП), при сопоставимом уменьшении боли отмечалась большая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, получавших только НПВП [10].

В проведенном нами исследовании получены сходные данные, показавшие значительное снижение активности АС и увеличение подвижности позвоночника на фоне комбинированной терапии, включавшей НПВП, ТГХ и ЛФК. Кроме того, в группе пациентов, получавших ТГХ, объем движений в позвоночнике нарастал более быстро и равномерно, а оценка эффективности ЛФК была достоверно выше, чем в группе сравнения. Следует отметить, что работ, подобных нашей, при АС не проводилось, но такие же данные были получены в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности и безопасности ТГХ у больных с болезненным мышечным спазмом, принимавших данный препарат в дозе 300 мг/сут в комбинации с реабилитационной программой, включавшей ЛФК [14]. В этом исследовании в качестве основного критерия эффективности лечения был выбран болевой порог давления, измеряемый с помощью специального прибора (Pressure Tolerance Meter) в определенных точках туловища и конечностей. Результаты работы показали, что применение ТГХ достоверно лучше, чем ПЛ, снижает ощущение боли. Первые различия между группами лечения и ПЛ были отмечены

уже на 4-й день; постепенно увеличиваясь, они стали статистически достоверными на 10-й и 21-й дни лечения. Общая оценка эффективности лечения пациентом также была выше в группе, получавшей ТГХ.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать следующие предварительные выводы:

1. Включение ТГХ в лечение больных АС способствует повышению эффективности ЛФК.
2. На фоне занятий ЛФК в группе больных, принимавших НПВП в сочетании с ТГХ, увеличение объема движений в позвоночнике (BASMI) было достоверно выше и происходило более быстро и равномерно, чем у больных, получавших только НПВП.
3. Переносимость ТГХ при АС была хорошей. Серьезных НР зарегистрировано не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Бельский АГ, Насонов ЕЛ. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника. Русский медицинский журнал. 2003;11(7):379-81 [Belen'kii AG, Nasonov EL. Dorsalgia in inflammatory diseases of the spine. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(7):379-81 (In Russ.)].
3. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
4. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target. Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
5. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
6. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Лапшина СА и др. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита. Практическая медицина. 2015;4(89):181-5 [Erdes ShF, Dubinina TV, Lapshina SA, et al. Modern principles of medical therapy ankylosing spondylitis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;4(89):181-5 (In Russ.)].
7. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):505-14. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00008
8. Подчуфарова ЕВ. Боль в спине: механизмы развития и лечение. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):47-54 [Podchufarova EV. Back pain: mechanisms of development and treatment. *Sovremennaya Terapiya v Psikhiiatrii i Nevrologii*. 2012;(3):47-54 (In Russ.)].
9. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131-43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f
10. Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ, Ребров АП. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2015;9(3):21-5 [Gaidulova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV, Rebrov AP. Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):21-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-21-25
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i11-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
12. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187-91 [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191
13. Солчани Я, Фаркаш Ш. Анальгетическая активность мидокалма дополняет воздействие на мышечный спазм. Качественная клиническая практика. 2003;(1):83-8 [Solcsanyi J, Farkas S. Analgetic activity of mydocalm supplements an influence on myospasm. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2003;(1):83-8 (In Russ.)].
14. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
15. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *The Cochrane Library*. October, 2011. 10.1002/14651858.CD008886.pub2.
16. Бадокин ВВ. Симптоматическая терапия анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2012;6(1):69-74 [Badokin VV. Symptomatic therapy for ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(1):69-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-720
17. Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ. Применение тизанидина (сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):337-41 [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV. The use of tizanidine (sirdalud) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;21(6):337-41 (In Russ.)].

4. Требуются дальнейшие исследования по применению миорелаксантов при АС с целью создания рекомендаций по использованию данного класса препаратов при этом заболевании.

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 дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита

Румянцева О.А.¹, Бочкова А.Г.², Урумова М.М.¹, Черкасова М.В.¹, Александрова Е.Н.¹, Соловьев С.К.¹, Эрдес Ш.Ф.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egor'yevsk, Moscow Region, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²50, Ryazanskaya St., Egor'yevsk, Moscow Region 140300

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева; oxi-69@mail.ru

Contact: Oksana Rumyantseva; oxi-69@mail.ru

Поступила 14.12.15

В настоящее время имеется ряд нерешенных проблем, связанных с непониманием причин и способов предотвращения потери эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

Цель — изучение причин развития вторичной неэффективности инфликсимаба (ИНФ) на основе анализа концентрации ИНФ и уровня антител к препарату в сыворотке крови больных анкилозирующим спондилитом (АС), длительно получающих ИНФ, и возможности преодоления вторичной неэффективности ИНФ с помощью плазмафереза.

Материал и методы. 54 больным с активным АС (BASDAI > 4) проводилось регулярное длительное (от 1 года до 10 лет) лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела по стандартной схеме. На фоне терапии перед очередной инфузией ИНФ производили забор крови для количественного определения антител к препарату и его концентрации. В зависимости от эффективности были сформированы две группы: в 1-ю вошли 27 (50%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2–4 нед после инфузии), во 2-ю — 27 больных без потери эффекта ИНФ. Для изучения взаимосвязи между иммуногенностью ИНФ и наличием аутоантител при его вторичной неэффективности у 27 больных оценивался уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и антинуклеарного фактора (АНФ). Пяти больным перед очередной инфузией ИНФ был проведен курс плазмафереза.

Результаты и обсуждение. Антитела к ИНФ были выявлены у 28 (52%) больных, при этом у больных с потерей эффекта они встречались чаще, чем у остальных (67 и 37% соответственно; $p < 0,05$). У больных с потерей эффекта ИНФ уровень антител к ИНФ был достоверно выше, чем при сохранении эффекта (18,33 и 4,67 ЕД/мл соответственно; $p < 0,05$). При этом концентрация ИНФ в сыворотке крови в этих группах значимо не различалась (соответственно 1,6 и 2,96 мкг/мл). Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИНФ и наличием антител к нему ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Содержание аутоантител не коррелировало с уровнем антител к ИНФ. После плазмафереза уровень антител к ИНФ снизился у всех больных, а концентрация препарата при этом увеличилась только у трех из пяти больных, причем у двух из них уровень антител к ИНФ исходно был низким ($p < 0,05$). Плазмаферез способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от исходного уровня антител к ИНФ.

Заключение. Развитие вторичной неэффективности ИНФ может быть связано не только с появлением нейтрализующих его антител и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими, пока неизвестными, причинами. Требуется дальнейшее изучение причин вторичной неэффективности ИНФ и методов ее преодоления.

Ключевые слова: иммуногенность; анкилозирующий спондилит; инфликсимаб; аутоиммунные антитела.

Для ссылки: Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):43–48.

INVESTIGATION OF A ROLE OF THE IMMUNOGENICITY OF INFLIXIMAB IN THE THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Rumyantseva O.A.¹, Bochkova A.G.², Urumova M.M.¹, Cherkasova M.V.¹, Aleksandrova E.N.¹, Solovyev S.K.¹, Erdes Sh.F.¹

At present, there are a number of unsolved problems associated with unawareness of the causes and ways to prevent the inefficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors.

Objective: to study the causes of secondary inefficacy of infliximab (INF), by analyzing its concentrations and antidrug antibody levels in the serum of ankylosing spondylitis (AS) patients receiving long INF, as well as a possibility to overcome its secondary inefficacy through plasmapheresis.

Subjects and methods. 54 patients with active AS (BASDAI > 4) underwent regular long-term (1-to-10-year) treatment with INF 5 mg/kg according to the standard scheme. During the therapy blood samples were taken before a regular INF infusion to quantify the levels of antibodies to the drug and its concentration. According to the efficiency of the drug, two groups were formed: 1) 27 (50%) patients with INF inefficacy (an exacerbation occurred 2–4 weeks after infusion); 2) 27 patients with drug efficacy. The levels of anti-double stranded DNA antibodies and antinuclear factor were estimated in 27 patients to investigate a relationship between the immunogenicity of INF and the presence of autoantibodies in its secondary inefficacy. A plasmapheresis session was carried out in 5 patients before a regular INF infusion.

Results and discussion. Anti-INF antibodies were found in 28 (52%) patients, these being more common in the patients with drug inefficacy than in the others (67 and 37%, respectively; $p < 0.05$). In the patients with INF inefficacy, anti-INF antibody levels were significantly higher than in those with preserved drug effect (18.33 and 4.67 U/ml, respectively; $p < 0.05$). Moreover, the serum concentration of INF was not significantly different in these groups (1.6 and 2.96 $\mu\text{g/ml}$). There was an inverse correlation between INF concentrations and anti-INF antibodies ($r = -0.7$; $p < 0.05$). The level of autoantibodies did not correlate with that of anti-INF antibodies. Following plasmapheresis, the level of anti-INF antibodies dropped in all the patients and the concentration of the drug increased in only three of the five patients; in two of them anti-INF antibody levels were initially low ($p < 0.05$). Plasmapheresis promoted a short-term restoration of INF efficacy no matter what the baseline level of anti-INF antibodies.

Conclusion. The secondary inefficacy of INF may be associated with not only the emergence of its neutralizing antibodies and the reduction in serum drug concentration, but also with other yet unknown causes. There is a need for further investigation of the causes of secondary INF insufficiency and methods for its overcoming.

Key words: immunogenicity; ankylosing spondylitis; infliximab; autoimmune antibodies.

For reference: Rummyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):43-48.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48>

Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) является важным направлением в лечении анкилозирующего спондилита (АС) и позволяет улучшить прогноз у большинства больных. Результаты рандомизированных клинических исследований при АС продемонстрировали высокую эффективность всех ингибиторов ФНО α , в том числе инфликсимаба (ИНФ) [1]. Однако окончательно неясно, почему примерно у 30% пациентов с АС отмечается недостаточный ответ на введение ИНФ или потеря его эффективности, а в некоторых случаях развиваются инфузионные реакции, требующие отмены терапии [2].

Известно, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая моноклональные антитела (мАТ) к ФНО α , обладают потенциальной иммуногенностью – способностью индуцировать образование антител (АТ) к чужеродным эпитопам данных лекарственных препаратов [3]. Потеря эффективности ингибиторов ФНО α может быть связана с формированием АТ к этим препаратам, что было описано у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и болезнью Крона. При оценке клинической значимости нейтрализующих АТ при болезни Крона было выявлено, что их продукция ассоциируется с повышенным риском развития инфузионных реакций и сокращением продолжительности ответа на терапию. Одновременное назначение иммуносупрессантов снижает иммуногенность ингибиторов ФНО α [4–7]. Однако при АС синтетические иммуносупрессоры неэффективны, и влияние приема метотрексата (МТ) на эффект ИНФ не доказано [8]. При АС выработка АТ к ИНФ ассоциируется со снижением его концентрации в сыворотке крови, потерей эффекта терапии и более высоким риском развития инфузионных реакций. В то же время хороший клинический ответ на ИНФ отмечается при высокой концентрации действующего вещества в сыворотке крови и отсутствии нейтрализующих АТ. Кроме того, выявление АТ к ИНФ предшествовало развитию инфузионных реакций [9]. Иммуногенность может менять фармакокинетику биологических препаратов, приводя к изменению их концентрации в сыворотке [10].

Таким образом, в настоящее время имеется ряд нерешенных проблем, связанных с пониманием причин и способов предотвращения потери эффекта ингибиторов ФНО α . Эти препараты относятся к дорогостоящим средствам, в связи с чем требуется персонализированный подход к данной терапии. Учитывая вышесказанное, мы предприняли попытку изучения причин потери эффективности ИНФ на основе анализа концентрации ИНФ и уровня АТ к нему в сыворотке крови больных АС, длительно получающих ИНФ.

Материал и методы

Для оценки влияния иммуногенности ИНФ на эффект лечения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование, в которое включено 54 больных

(37 мужчин, 17 женщин) с достоверным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям (1984), с высокой активностью заболевания (BASDAI >4), которым проводилось регулярное длительное (в среднем 6,5 года; минимум 1 год, максимум 10 лет) лечение ИНФ. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составила 33 [28; 45] года, длительности АС – 14,6 [7; 30] года.

ИНФ (Ремикейд, MSD) применялся внутривенно в виде инфузий в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Схема лечения ИНФ была стандартной.

На фоне терапии у больных периодически перед очередной инфузией ИНФ производили забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов (Immunodiagnostik AG, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Нижняя граница терапевтической концентрации ИНФ в сыворотке крови составляла 1 мкг/мл [11]. Уровень АТ к ИНФ <10 ЕД/мл рассматривался как негативный результат теста (по данным фирмы-изготовителя).

В зависимости от эффективности все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю вошли 27 (50%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2–4 нед после инфузии), во 2-ю – 27 (50%) больных без потери эффекта ИНФ.

Для оценки динамики концентрации ИНФ и уровня АТ к препарату у 23 больных (14 мужчин и 9 женщин) дважды (исходно и через 6–12 мес) производили забор крови на фоне регулярной терапии. Среди них было 10 больных с потерей эффекта и 13 – с сохраняющимся клиническим эффектом ИНФ. Значимым считалось изменение концентрации ИНФ и АТ к ИНФ $\geq 20\%$.

У 27 больных с потерей эффекта оценивали уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) методом ИФА и антинуклеарного фактора (АНФ) с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции.

Для преодоления вторичной неэффективности ИНФ у пяти больных (трех мужчин и двух женщин) перед очередной инфузией ИНФ был проведен курс плазмафереза (ПФ). Это были наиболее тяжелые пациенты молодого возраста (от 22 до 38 лет), длительность заболевания составляла от 7 до 22 лет. HLA-B27 был выявлен у трех больных, у одного мужчины был рецидивирующий увеит, еще у одного – распространенный псориаз. Клинический эффект оценивали через 6 мес. Исходно и после ПФ, но до инфузии ИНФ у больных производили забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ в сыворотке крови.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов (Statistica10.0, StatSoft, США). Все больные подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Таблица 1 Оценка уровня АТ к ИНФ и концентрации ИНФ у больных АС в зависимости от эффекта терапии

Показатели	1-я группа – с потерей эффекта ИНФ (n=27)	2-я группа – без потери эффекта ИНФ (n=27)	p
Частота выявления АТ к ИНФ, n (%)	18 (67)	10 (37)	<0,05
Уровень АТ к ИНФ, ЕД/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,33 [5,0; 48,78]	4,67 [3,56; 12,11]	0,02
Концентрация ИНФ, мкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [0,55; 7,04]	2,96 [1,69; 8,04]	1,00

Результаты

Уровень ИНФ в сыворотке крови больных варьировал от 0 до 45 мкг/мл, АТ к ИНФ выявлялись в диапазоне концентраций от 0 до 211 ЕД/мл.

АТ к ИНФ были выявлены у 28 (52%) больных. При потере эффективности ИНФ они встречались чаще, чем при ее сохранении (соответственно 67 и 37%; p<0,05). У больных с потерей эффекта уровень АТ к ИНФ был достоверно выше, чем у пациентов с сохраняющимся эффектом. При этом концентрация ИНФ в сыворотке крови в этих двух группах значимо не различалась (табл. 1). В целом по обеим группам выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ИНФ и наличием АТ к ИНФ (r=- 0,7; p<0,05). Таким образом, потеря эффекта ИНФ может быть связана с образованием нейтрализующих АТ, при этом чем выше уровень АТ, тем ниже концентрация ИНФ.

У 23 пациентов проводилось динамическое исследование концентрации ИНФ и АТ к нему. В данной подгруппе АТ к ИНФ исходно были выявлены только у 3 из 13 больных с сохраняющимся клиническим эффектом, при этом у двоих из них концентрация ИНФ была низкой. За время наблюдения уровень АТ к ИНФ у одного больного снизился, а у 12 остался без изменений. У трех больных концентрация ИНФ увеличилась, у трех – снизилась, у 7 – осталась без изменений. При потере эффекта лечения АТ к ИНФ исходно выявлялись у 7 из 10 больных, при этом концентрация ИНФ у них исходно была низкой и практически не менялась в течение всего срока наблюдения. Уровень АТ к ИНФ увеличился у 7 больных, а у трех остался без изменений (табл. 2). Таким образом, потеря эффекта ИНФ может быть связана не только с появлением нейтрализующих АТ и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими причинами.

У 27 больных с потерей эффекта ИНФ оценивали содержание аутоантител (аутоАТ). У 19 (70%) из них обнаружен АНФ в максимальном титре 1/1280, у 17 (63%) – АТ к дсДНК (максимальное значение – 260 МЕ/мл). При этом у 9 больных, позитивных по АТ к ИНФ, выявлялись также АНФ и АТ к дсДНК, у 4 – только АНФ, у одного – только АТ к дсДНК. Только у 4 больных при наличии АТ к ИНФ отсутствовали аутоАТ. У 8 больных не было выявлено АТ к ИНФ, при этом у 5 из них выявлялись одновременно АНФ и АТ к дсДНК, у остальных трех – или АНФ, или АТ к дсДНК (табл. 3). Содержание аутоАТ не коррелировало с уровнем АТ к ИНФ.

Повышенный уровень АТ к ИНФ выявлялся у 3 из 5 больных, которым был проведен ПФ, при этом концентрация препарата у 4 больных была ниже терапевтической границы (табл. 4). После ПФ уровень АТ к ИНФ снизился у всех больных, а концентрация ИНФ при этом увеличилась только у трех больных, причем у двух из них уровень

АТ к ИНФ исходно был низким. Индивидуальная оценка динамики АТ к ИНФ показала, что после ПФ у трех больных с исходно повышенным уровнем АТ к ИНФ он оставался выше нормы (>10 ЕД/мл). Только у двух больных после ПФ концентрация ИНФ достигла терапевтического диапазона (>1 мкг/мл).

После курса ПФ и последующего введения ИНФ длительность его эффекта увеличилась в среднем на 3 нед. У всех больных было достигнуто 20% улучшение по критериям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS), а у одного с увеитом уменьшилась частота его рецидивов. Однако к 6-му месяцу длительность эффекта ИНФ вновь сократилась до 4 нед, и у больной №1 (негативной по HLA-B27) с высокими титрами АТ, которые не элиминировались после ПФ, развилась инфузионная реакция. Все больные в настоящее время переключены на другие ингибиторы ФНОα. Таким образом, ПФ способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от исходного уровня АТ к ИНФ.

Переносимость терапии была удовлетворительной, неблагоприятные реакции (НР) наблюдались у 32 (59%) больных, были легкой и умеренной степени тяжести. Чаще всего наблюдались сезонные острые респираторные вирусные инфекции, рецидивы Herpes simplex, у трех

Таблица 2 Динамика концентрации ИНФ и уровня АТ к препарату, n (%)

Показатель	1-я группа – с потерей эффекта ИНФ (n=10)	2-я группа – без потери эффекта ИНФ (n=13)
Выявлены АТ к ИНФ	7 (70)	3 (23)
Концентрация ИНФ исходно низкая	6 (60)	2 (15)
Уровень АТ к ИНФ увеличился	7 (70)	0
Уровень АТ к ИНФ снизился	0	1 (8)
Уровень АТ к ИНФ не изменился	3 (30)	12 (92)
Концентрация ИНФ увеличилась	2 (20)	3 (23)
Концентрация ИНФ снизилась	1 (10)	3 (23)
Концентрация ИНФ не изменилась	7 (70)	7 (54)

Таблица 3 Взаимосвязь между иммуногенностью ИНФ и наличием аутоАТ, n (%)

Показатель	Выявлены АТ к ИНФ (n=18)	Не выявлено АТ к ИНФ (n=9)
+АНФ	4 (22)	1 (11)
+АТ к дсДНК	1 (6)	2 (22)
+АНФ+АТ к дсДНК	9 (50)	5 (56)
Нет аутоАТ	4 (22)	0

больных – развитие экземы ладоней и подошв, у двух – гепатотоксичность, купировавшиеся на фоне симптоматической терапии и не потребовавшие отмены ИНФ. У одного больного развилась тотальная алопеция (на фоне высокого уровня аутоАТ и АТ к ИНФ), в связи с чем ИНФ был отменен, после чего все проявления были купированы. У 8 (15%) больных развились инфузионные реакции, причем у пяти из них это сопровождалось потерей эффекта ИНФ и одновременным выявлением АТ к ИНФ. Всем этим 8 больным ИНФ был отменен с последующим назначением других препаратов из группы ингибиторов ФНО α .

Обсуждение

Ингибиторы ФНО α могут индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием АТ, направленных против этих препаратов. Такие АТ могут влиять на фармакокинетику и уменьшать сывороточную концентрацию ГИБП до субоптимального уровня, снижать клинический ответ на проводимую терапию, способствовать развитию тяжелых инфузионных реакций, вызывать аутоиммунные нарушения, увеличивать риск тромбозных осложнений. Снижение эффективности ГИБП ассоциируется с уменьшением его биодоступности за счет нейтрализации функционально активных участков молекул препарата и усиления его клиренса посредством образования иммунных комплексов. У пациентов, в сыворотке крови которых обнаруживаются АТ к ИНФ, отмечается более короткий период его полувыведения. При этом концентрация препарата в сыворотке крови уменьшается по мере увеличения титра АТ к ИНФ [12, 13].

Иммуногенность ингибиторов ФНО α зависит в первую очередь от структуры молекулы. При использовании химерных антител, состоящих из варибельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышечных мАТ к ФНО α , соединенных с фрагментом молекулы IgG1 человека, к которым относится в том числе и ИНФ, у 1/3 больных АС могут вырабатываться человеческие АТ против мАТ ФНО α . Другими факторами, влияющими на иммуногенность ингибиторов ФНО α , могут служить изменения в процессе производства и агрегации препарата, внутривенный путь введения, использование больших доз у отдельных пациентов в связи с дозозависимым эффектом, длительность применения, генетическая предрасположенность (тип антигенов системы HLA), особенности течения самого заболевания, а также отсутствие сопутствующей иммуносупрессивной терапии (которая не назначается, поскольку в основе АС лежит аутовоспалительный, а не аутоим-

мунный механизм). Полагают, что прямое действие мАТ на мембранные молекулы может приводить к апоптозу и деструкции клеток, инициируя развитие иммунного ответа [9, 14].

На фоне терапии ИНФ частота обнаружения человеческих антихимерных АТ к данному препарату при АС составляет 29%, причем их синтез ассоциируется со снижением эффективности терапии [2]. В нашем исследовании АТ к ИНФ были выявлены у 67% пациентов с потерей эффекта ИНФ. Однако в реестре АТТРА было показано, что «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО α у больных АС была статистически достоверно выше, чем при РА [15]. При оценке влияния иммуногенности на эффективность длительной терапии ИНФ при спондилоартритах (СпА) было установлено, что в большинстве случаев АТ к ингибиторам ФНО α выявляются в течение 6 мес от начала терапии, но могут появляться и позднее. При наличии таких АТ эти препараты были менее эффективны [16]. В то же время в 5-летнем исследовании выявлено, что хороший ответ ИНФ, достигнутый после первых инфузий, устойчиво сохранялся в последующем примерно у 2/3 пациентов АС. После 3 лет лечения существенное повышение титра АТ к ИНФ было обнаружено только у одного пациента [17]. S. Arends и соавт. [18] выявили взаимосвязь между иммуногенностью и клиническим ответом у пациентов со СпА: образование антител к ИНФ или адалимумабу (АДА) связано со снижением эффективности и досрочным прекращением терапии ингибитором ФНО α у пациентов с АС.

У большинства находившихся под нашим наблюдением больных хороший лечебный эффект сохранялся на протяжении достаточно длительного периода, а потеря эффективности отмечалась после года успешной терапии. При этом уменьшалась не выраженность, а продолжительность эффекта (до 3–4 нед). По данным литературы, это может быть обусловлено снижением концентрации препарата в сыворотке в результате образования АТ к нему. Позитивные по АТ к ИНФ и АДА больные АС реже отвечают на терапию, чем больные с отсутствием данных АТ [19].

Полагают, что выработка антител к ингибиторам ФНО α может зависеть от дозы препарата и тактики лечения (непрерывная или прерывистая терапия). М.К. de Vries и соавт. [20] показали, что концентрация ИНФ в сыворотке перед следующим введением у пациентов, ответивших на терапию, была достоверно выше, чем у не ответивших ($p=0,018$). При потере эффекта ИНФ возможна эскалация дозы препарата, однако четких доказательств увеличения концентрации препарата в сыворотке крови при этом не получено.

Таблица 4 Динамика титров АТ к ИНФ и концентрации ИНФ на фоне ПФ

Больные	АТ к ИНФ, нг/мл		Концентрация ИНФ, мкг/мл	
	исходно	после ПФ	исходно	после ПФ
№1	140,44*	78,44*	0,83	0,42
№2	82,22*	36,22*	0,62	0,01
№3	93,89*	68,11*	0,01	0,28
№4	9,67	5,78	2,96**	12,75**
№5	9,33	2,03	0,62	5,33**

Примечание. * – концентрация превышала верхнюю границу нормы; ** – концентрация в пределах терапевтического диапазона.

Примечательно, что отсутствие HLA-B27 значимо коррелирует с образованием АТ к ИНФ [2]. В нашем исследовании у двух HLA-B27-негативных больных выявлялся наиболее высокий уровень АТ к ИНФ (140,44 и 93,89 нг/мл), которые не элиминировались после ПФ. ПФ способствовал восстановлению эффективности ИНФ на короткое время вне зависимости от его концентрации и уровня АТ, при этом образование АТ к ИНФ связано с повышенным риском инфузионных реакций. Можно предполагать, что ПФ позволил частично преодолеть вторичную неэффективность ИНФ и может быть использован у отдельных пациентов при отсутствии возможности замены ИНФ на другой ингибитор ФНО α . О результатах ПФ у одного из этих пациентов сообщалось ранее [21].

Считается, что одним из способов сохранения эффекта терапии и предотвращения антителообразования при использовании ГИБП может быть добавление иммунодепрессантов, таких как МТ, что было продемонстрировано при РА и болезни Крона, однако при АС этот препарат неэффективен и его влияние на усиление эффекта ИНФ не доказано [1]. Использование МТ снижает, но не предотвращает образование АТ к препарату [12]. Однако пациенты с АС, которые получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) с первым ингибитором ФНО α , оставались на этой терапии достоверно дольше, чем те, кто не получал БПВП [22]. В нашей группе не было пациентов, получающих ИНФ в сочетании с МТ.

Т.Е. Markatseli и соавт. [23] отмечают, что риск инфузионных реакций на ИНФ был относительно низким при РА и СпА, большинство реакций были легкими или умеренной выраженности и возникали в первые годы лечения. Тяжелые инфузионные реакции наблюдались при РА после четырех и более лет лечения, но не встречались у пациентов со СпА. Одновременное применение МТ может снизить риск инфузионных реакций при РА. Выявлена взаимосвязь между иммуногенностью и безопасностью терапии ИНФ при АС. В работе С. Plasencia и соавт. [16] у 8 (72,7%) пациентов с инфузионными реакциями определялось повышение содержания АТ к ИНФ. В нашем исследовании у пяти пациентов одновременно с потерей эффекта отмечалась и плохая переносимость терапии (инфузионные реакции), причем у всех выявлялись АТ к ИНФ. Известно, что при длительной терапии ИНФ у больных могут повышаться титры аутоАТ. Мы наблюдали увеличение частоты развития аутоАТ (АНФ, АТ к дсДНК) на фоне терапии ИНФ, однако клинических признаков аутоиммунных нарушений у больных отмечено не было, только у одного больного развилась тотальная алопеция. Другие авторы также описывали появление аутоАТ без клинических признаков аутоиммунной патологии при назначении ингибиторов ФНО α , однако имелись отдельные случаи волчаночноподобных реакций [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
2. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody forma-

tion. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:133-4. doi: 10.1136/ard.2006.057745

3. Aikawa NE, de Carvalho JF, Silva CAA, Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38:82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3

Известно, что формирование АТ к ИНФ сопровождается снижением его сывороточной концентрации и клинической эффективности, что также получило подтверждение в данном исследовании. Однако в настоящее время нет стандартизированного подхода к определению уровня препарата в сыворотке крови и мониторингу нейтрализующих АТ, что существенно затрудняет их оценку и может приводить к ошибочным результатам [25]. При изучении результатов терапии АДА у больных АС было выявлено, что клинический эффект зависит от концентрации препарата и формирования АТ к нему, что требует проведения соответствующего мониторинга с целью оптимизации лечения [8]. F.V. Vincent и соавт. [26] для подбора эффективной терапии предложили использовать алгоритм мониторинга сывороточного уровня ингибиторов ФНО α и АТ к ним у пациентов с первичной неэффективностью и потерей эффекта терапии. В обзоре литературы, подготовленном S. Garces и соавт. [27], показано, что нейтрализующие АТ снижают эффективность ингибиторов ФНО α , поэтому следует учитывать их иммуногенность при оценке эффекта проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, иммуногенность — это один из факторов, оказывающих влияние на эффективность ингибиторов ФНО α . Изучение иммуногенности ГИБП имеет большое значение в прогнозировании эффективности и переносимости терапии у больных АС.

Развитие вторичной неэффективности ИНФ может быть связано не только с появлением нейтрализующих его АТ и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими, пока неизвестными, причинами. Требуется дальнейшее изучение причин вторичной неэффективности ИНФ и методов ее преодоления. Для оптимизации терапии ингибиторами ФНО α необходимо внедрение персонализированного мониторинга с измерением концентрации препарата и АТ к нему в сыворотках больных.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №337, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарность

Благодарим компанию ООО «МСД Фармасьютикалс» за безвозмездное предоставление реагентов для определения уровня ингибиторов ФНО α и антител к ингибиторам ФНО α в сыворотке крови.

4. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8. doi: 10.1056/NEJMoa020888
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
6. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1451-9. doi: 10.1002/art.10302
7. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:711-5. doi: 10.1002/art.21671
8. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. Annual European Congress of Rheumatology, 2013. *The EULAR Journal*, Scientific Abstracts, 518.
9. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
10. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):217. doi: 10.1186/ar3147
11. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- α blocked immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685
12. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2011.406
13. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:211-5.
14. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:164-72. doi: 10.1038/nrrheum.2013.4
15. Pavelka K, Forejtova S, Stofla J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:964-9.
16. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
17. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF- therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years – evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:340-5. doi: 10.1136/ard.2007.075879
18. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:661-8.
19. De Vries M, Wolbink G, Stapel S, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1787-8. doi: 10.1136/ard.2009.109702
20. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. doi: 10.1136/ard.2007.072397
21. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Соловьев СК, Эрдес ШФ. Попытка преодоления вторичной неэффективности инфликсимаба у больного анкилозирующим спондилитом с помощью плазмафереза (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):725-8 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Solov'ev SK, Erdes ShF. Attempt of overcoming secondary ineffectiveness of infliximab in a patient with ankylosing spondylitis using plasmapheresis (a case report). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):725-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-725-8
22. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206616
23. Markatseli TE, Migkos M, Somarakis G, et al. Infliximab infusion reactions in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthropathies. Annual European Congress of Rheumatology, 2013. *The EULAR Journal*, Scientific Abstracts, 432.
24. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and Anti-TNF-alpha Agents. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1051:559-69. doi: 10.1196/annals.1361.100
25. Vande Castele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):765-71. doi: 10.1111/apt.12030
26. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
27. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220

Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения

Раскина Т.А.¹, Малышенко О.С.¹, Пирогова О.А.¹, Волькова М.А.²

¹ГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ²ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия
¹650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²650000 Кемерово, ул. 50 Лет Октября, 10

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia
¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²10, 50 Years of October St., Kemerovo 650000

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Contact: Tatiana Raskina; rassib@mail.ru

Поступила 20.01.16

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) рекомендуется назначать больным анкилозирующим спондилитом (АС), рефрактерным как минимум к двум нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), и пациентам с периферической формой заболевания. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о стойкой эффективности инфликсимаба (ИНФ) при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС. Работ, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии НПВП и ИНФ, недостаточно.

Цель – оценить эффективность терапии НПВП и ИНФ у больных АС по данным проспективного исследования.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 72 мужчины с достоверным диагнозом АС. Все больные были распределены на две группы в зависимости от варианта базисной терапии: в группе 1 (n=29) проводилась комбинированная терапия ИНФ и НПВП; в группе 2 (n=43) – монотерапия НПВП. Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось каждые 12 мес.

Результаты и обсуждение. К 12-му месяцу терапии ИНФ достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. Высокий уровень BASDAI оставался только у 10 пациентов. К 24-му месяцу наблюдения перечисленные показатели достоверно не изменились по сравнению с результатами, полученными к 12-му месяцу, и сохранялись стабильными к 36-му месяцу. К 12-му месяцу терапии НПВП достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом ($p < 0,05$). Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер. К 24-му месяцу лечения все показатели по сравнению с результатами, полученными после 12 мес, достоверно не изменились, кроме боли в исследуемом отделе позвоночника, которая достоверно увеличилась по сравнению со значением, полученным к 12-му месяцу наблюдения. Эти результаты сохранились и к 36-му месяцу. Через 36 мес число пациентов с 20%, 40% улучшением и ремиссией по критериям ASAS, а также с 50% улучшением по BASDAI на фоне лечения ИНФ + НПВП было достоверно выше, чем при монотерапии НПВП ($p < 0,05$).

Выводы. Максимальный клинический эффект терапии ИНФ и НПВП наблюдался в течение первого года, и изучаемые показатели оставались стабильными до 36-го месяца наблюдения при обоих вариантах лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; мужчины; инфликсимаб.

Для ссылки: Раскина ТА, Малышенко ОС, Пирогова ОА, Волькова МА. Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):49-54.

EFFICIENCY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACCORDING TO THE RESULTS OF A PROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY Raskina T.A.¹, Malyschenko O.S.¹, Pirogova O.A.¹, Volokova M.A.²

In accordance with the Ankylosing Spondylitis Assessments (ASAS) International Working Group guidelines, tumor necrosis factor- α inhibitors are recommended in patients with ankylosing spondylitis (AS) refractory to at least two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and in those with the peripheral form of the disease. Previous investigations suggest that when long used, infliximab (INF) shows a steady-state efficacy in the vast majority of patients with active AS. Works evaluating the efficiency of combined therapy using NSAIDs and INF are scarce.

Objective: to evaluate the efficiency of therapy with NSAIDs and INF in patients with AS from the results of a prospective study.

Subjects and methods. A total of 72 men with a valid diagnosis of AS were followed up. All the patients were allocated to two groups according to the option of basic therapy: 1) 29 patients received combined therapy with INF and NSAIDs; 2) 43 had NSAID monotherapy. Clinical, laboratory, and instrumental examinations were performed every 12 months.

Results and discussion. At 12 months of INF therapy, there were significant reductions in the values of BASDAI, BASFI, back pain, fatigue, and patient-rated global activity assessment. High BASDAI values remained in only 10 patients.

At 24-month follow-up, the above measures did not significantly change as compared to the results obtained at 12 months and remained stable at 36 months. At 12 months of NSAID therapy, there were significant reductions in the values of BASDAI, back pain, fatigue, and patient-rated global activity assessment ($p < 0.05$). The reduction in BASFI values was insignificant. At 24 months of treatment all the measures versus those obtained after 12 months did not significantly change, except pain in the examined region of the spine, which became significantly severer than that at the 12-month follow-up. These results were also preserved at 36 months. There were more patients achieving 20% and 40% improvements and remission according to the ASAS criteria, and those with a 50% BASDAI improvement after 36 months of INF + NSAID therapy versus NSAID monotherapy ($p < 0.05$).

Conclusion. The highest clinical effect of INF + NSAID therapy was observed within the first year and the measures in question remained stable at the 36-month follow-up after both treatments.

Key words: ankylosing spondylitis; men; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; infliximab.

For reference: Raskina TA, Malysenko OS, Pirogova OA, Volykova MA. Efficiency of anti-inflammatory therapy in patients with ankylosing spondylitis according to the results of a prospective follow-up study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):49-54.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-49-54>

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание, характеризующееся развитием хронического системного воспалительного процесса с преимущественным поражением осевого скелета. Основной клинический симптом АС – воспалительная боль в нижней части спины и позвоночнике – является следствием воспаления в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и структурах позвонков [1, 2]. В дебюте заболевания и у пациентов с высокой степенью активности нередко наблюдаются энтезит, коксит, поражение глаз (увеит) и сердца (аортит, нарушение проводимости) [3–5].

АС является непрерывно прогрессирующим ревматическим заболеванием (РЗ), имеющим большое медико-социальное значение. Основной контингент пациентов – это лица молодого возраста, заболевание же часто приводит к длительной потере трудоспособности и ранней инвалидизации, влияя тем самым на психологическое состояние больных и значительно ухудшая их качество жизни. В первые 5 лет болезни инвалидами становятся более 20% заболевших АС, при давности болезни свыше 10 лет – 45%, а при поражении периферических суставов – 65% больных. В группе больных со значительным стажем заболевания показатели смертности существенно выше, чем в общей популяции [6–9].

В настоящее время большинство лекарственных средств, применяемых в ревматологии у больных АС, малоэффективны [10–13]. До начала 2000-х годов лечение АС ограничивалось применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), физических, бальнеологических методов терапии [14].

НПВП и сейчас играют основную роль в лечении АС и являются препаратами первой линии при ранней стадии заболевания [4, 14–16]. НПВП улучшают клинические и функциональные показатели активности, снижают СОЭ и уровень С-реактивного белка [14].

Для лечения артрита периферических суставов и энтезитов при АС используются сульфасалазин и локальное введение глюкокортикоидов (ГК) [11, 14, 15]. По данным Кокрейновского метаанализа, сульфасалазин у больных АС превосходит плацебо в отношении периферического артрита, снижения СОЭ и длительности утренней скованности, но не обладает четким эффектом в отношении боли в позвоночнике и показателей функции позвоночника [11, 16].

Попытки применения у больных АС других базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, солей золота, лефлуномида и др.), а также небольших доз ГК для приема внутрь, эффективных в лечении РА, оказались в основном безуспешными [15, 17–21].

Таким образом, перечень лекарственных средств, достоверно эффективных в терапии АС, оставался до последнего времени весьма небольшим, и у значительной части больных указанные методы лечения не позволяли добиться адекватного положительного эффекта. Список медикаментов, эффективных при АС, пополнился после появления в конце 90-х годов прошлого века ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), одного из наиболее актив-

ных провоспалительных цитокинов [22]. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении инфликсимаба (ИНФ), который первым из ингибиторов ФНО α зарегистрирован в России в 2005 г. [14, 16, 23].

ИНФ является генно-инженерным биологическим препаратом и представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО α , соединенных с фрагментом молекулы человека, которые, обладая высоким сродством и специфичностью к ФНО α , связываются со всеми его формами (растворимой, трансмембранной и связанной с рецептором) и нейтрализуют его биологическую активность [24].

Клиническими предпосылками для применения препарата у больных АС послужили сообщения об эффективности ИНФ у отдельных больных болезнью Крона не только в отношении кишечных проявлений этого заболевания, но и признаков спондилоартропатии, в том числе боли в позвоночнике и периферического артрита [14, 25].

Значимая эффективность препарата по сравнению с плацебо была впервые описана J. Braun и соавт. [25], которые в рандомизированном двойном слепом исследовании наблюдали 69 пациентов с активным АС, получавших ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела. Первые рекомендации по использованию ингибиторов ФНО α у больных АС были разработаны Международной рабочей группой по изучению спондилоартритов / Европейской антиревматической лигой (ASAS/EULAR) в 2003 г. и обновлены в 2009 г. Согласно рекомендациям ASAS, ингибиторы ФНО α рекомендуется назначать больным АС с рефрактерностью как минимум к двум НПВП и пациентам с периферической формой заболевания [2, 9].

В 2005 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено первое в России клиническое исследование эффективности и безопасности ИНФ при АС в течение 1 года [14, 16]. Результаты наблюдения свидетельствуют о стойкой эффективности ИНФ при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС.

Цель исследования – оценить эффективность терапии НПВП и ИНФ у больных АС по данным проспективного наблюдения.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 72 больных АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [26]. Все пациенты – мужчины. Средняя длительность проспективного наблюдения составила 2,65 года. Больные были разделены на две группы (табл. 1).

В 1-ю группу включено 29 пациентов с АС с неэффективностью систематического длительного приема НПВП и наличием показаний для назначения ингибиторов ФНО α (ИНФ) [14]. Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2009 г. больным назначался ИНФ по стандартной схеме из расчета 5 мг/кг массы тела пациента: в 1-й день, затем через 2 и 6 нед после первого введения и далее каждые 8 нед. Во время лечения ИНФ больные принимали НПВП по требованию: диклофе-

нак – 150 мг/сут (n=18), нимесулид – 200 мг/сут (n=7), мелоксикам – 15 мг/сут (n=4).

Во 2-ю группу включено 43 пациента с АС, которым были назначены следующие препараты: диклофенак 150 мг/сут (n=22), нимесулид 200 мг/сут (n=19), мелоксикам 15 мг/сут (n=2). При неудовлетворительной переносимости исходно выбранного препарата производилась замена на другой НПВП в эквивалентной дозе.

Всем больным разрешалось применение наружных противовоспалительных средств, физиотерапевтических методов лечения, лечебной физкультуры.

Группы были сопоставимы по возрасту и клиническим параметрам. Средний возраст больных в группе 1 составил 40,4±2,2 года, в группе 2 – 43,0±1,5 года, длительность АС – 10,1±1,2 и 10,9±1,0 года соответственно.

Пациенты были включены в исследование в разные сроки от дебюта АС, у большинства из них длительность АС была <10 лет: в группе 1 – у 19 (65,5%), в группе 2 – у 27 (62,8%).

В группе 2 преобладали больные с аксиальной формой заболевания (69,8%), в то время как в группе 1 – с поражением периферических суставов (51,7%), однако эти различия недостоверны.

Более чем у половины (65%) пациентов отмечались клинические признаки поражения ТБС (боль и/или ограничение функции). В группе 1 они имелись у 23 (79,3%) пациентов, в группе 2 – у 21 (48,8%).

Активность заболевания определяли по индексу BASDAI. Большинство больных имели очень высокую активность (BASDAI ≥4,0). В группе 1 она отмечалась у 24 (82,7%) больных, в группе 2 – у 32 (41,9%).

Наиболее распространенными внескелетными проявлениями АС были увеит и поражение сердца (перикардит, нарушение проводимости).

При включении пациентов в исследование наиболее часто регистрировались III и IV рентгенологические стадии сакроилиита. Так, в 1-й группе III стадия определялась у 10 (34,5%), IV – у 15 (51,7%) пациентов, во 2-й группе – у 12 (27,9%) и 21 (48,8%) соответственно.

На этапе включения в исследование значительные функциональные нарушения (BASFI ≥4,0) в группе 1 наблюдались у 20 (68,9%), в группе 2 – у 29 (67,4%) больных. Больные обследовались каждые 12 мес.

Основным показателем клинической эффективности считалась частота достижения частичной ремиссии по критериям ASAS [19] после 12 мес терапии. Дополнительными критериями клинической эффективности терапии была частота достижения 20% и 40% улучшения по критериям ASAS, а также частота существенного снижения клинической активности АС: уменьшение BASDAI более чем на 50% через 12 мес [27].

Частичная ремиссия признается при условии, что абсолютные значения всех четырех указанных ниже показателей составляют <2 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ):

- 1) общая оценка активности болезни пациентом (0–10);
- 2) боль в позвоночнике в целом (в течение суток; 0–10);
- 3) функциональное состояние пациента – индекс BASFI (0–10);
- 4) утренняя скованность: средняя величина двух показателей скованности, используемых при вычислении индекса BASDAI (5-й и 6-й вопросы).

В соответствии с критериями ASAS [27] 20% улучшением считается положительная динамика как минимум трех из указанных выше показателей, превышающая на 20% и на одну единицу исходные значения, при условии что оставшийся показатель не ухудшается более чем на 20% и более чем на одну единицу. 40% улучшением считается положительная динамика как минимум трех из указанных выше показателей, превышающая более чем на 40% и более чем на 2 единицы исходные значения, при условии отсутствия отрицательной динамики оставшегося показателя [27].

Эффективность терапии к 12-му месяцу лечения оценена у всех больных в обеих группах. В период с 12-го по 24-й месяцы наблюдения из исследования выбыло пять человек: один из получавших ИНФ – из-за развития неблагоприятной реакции (НР; туберкулез легких) и 4 из получавших только НПВП (сохранялась высокая активность заболевания, несмотря на последовательный прием двух НПВП в стандартных суточных дозах, и пациенты начали лечение ингибиторами ФНОα). Полностью завершили трехлетнее наблюдение без нарушений протокола 67 пациентов: 28 (96,5%) из получавших ИНФ и 39 (93,0%) из получавших только НПВП.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных АС

Показатель	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)
Давность заболевания, годы:		
<1	0	0
1–4	5 (17,2)	1 (2,32)
5–9	14 (48,3)	26 (60,5)
≥10	10 (34,5)	16 (37,2)
Форма заболевания:		
аксиальная	14 (48,3)	30 (69,8)
периферическая	15 (51,7)	13 (30,2)
Внепозвоночные проявления:		
поражение ТБС клинически	23 (79,3)	21 (48,8)
периферический артрит (кроме коксита)	15 (51,7)	13 (30,2)
энтезиты	18 (62,0)	30 (69,7)
Внескелетные проявления:		
увеит	5 (17,2)	4 (9,3)
иридоциклит	1 (3,4)	1 (2,3)
кардит	3 (10,3)	4 (9,3)
нефропатия	2 (6,9)	0
ВЗК	0	1 (2,3)
псориаз	2 (6,9)	2 (4,6)
Иммунологическая характеристика:		
HLA-B27-негативные	2 (6,9)	4 (9,3)
HLA-B27-позитивные	20 (68,9)	25 (58,1)
Активность болезни по индексу BASDAI:		
<4,0	5 (17,2)	11 (25,5)
≥4,0	24 (82,7)	32 (74,4)
Рентгенологическая стадия сакроилиита:		
II	4 (13,8)	10 (23,2)
III	10 (34,5)	12 (27,9)
IV	15 (51,7)	21 (48,8)
Функциональные нарушения по индексу BASFI:		
<4,0	9 (31,0)	14 (32,5)
≥4,0	20 (68,9)	29 (67,4)

Примечание. ТБС – тазобедренные суставы, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Эффективность терапии ИНФ через 12 мес оценена у всех 29 больных АС. В период с 12-го по 24-й месяцы наблюдения выбыл один пациент из-за развития НР (туберкулез легких), остальные 28 продолжили лечение. Все пациенты регулярно получали препараты согласно принятым стандартам ведения. НР за период с 24-го по 36-й месяцы лечения не зарегистрировано.

Исходно высокая активность (BASDAI $\geq 4,0$) наблюдалась у большинства (82,7%) больных этой группы.

К 12-му месяцу терапии достоверно снизились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом (табл. 2). Высокий уровень BASDAI сохранялся только у 10 пациентов.

Перечисленные выше показатели к 24-му месяцу наблюдения достоверно не изменились по сравнению с результатами, полученными к 12-му месяцу, и сохранялись стабильными к 36-му месяцу.

Эффективность терапии НПВП к 12-му месяцу оценена у всех 43 пациентов. Серьезных НР не наблюдалось.

Исходно 32 (74,4%) пациента из 43 имели высокую активность (BASDAI $> 4,0$). После 12 мес терапии высокая активность наблюдалась только у 23 (53,5%) пациентов (табл. 3).

К 12-му месяцу лечения НПВП достоверно уменьшились значения индекса активности BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности за-

болевания пациентом ($p < 0,05$). Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер.

К 24-му месяцу лечения все показатели по сравнению с результатами, полученными после 12 мес лечения, существенно не изменились, кроме боли в исследуемом отделе позвоночника, которая достоверно усилилась по сравнению со значением, полученным к 12-му месяцу. Эти результаты сохранились и к 36-му месяцу (см. табл. 3).

Серьезных НР на фоне регулярного приема НПВП за период наблюдения не было. После 24-го месяца лечения у 5 пациентов по данным гастродуоденоскопии выявлен эрозивный гастрит, назначена медикаментозная терапия.

К 12-му месяцу лечения ИНФ все 29 (100%) пациентов достигли 20% улучшения по критериям ASAS. У 25 (78%) из них был получен 40% ответ по ASAS, у 9 (28%) – частичная ремиссия по ASAS, у 27 (84%) – 50% улучшение по индексу BASDAI (табл. 4).

К 24-му месяцу лечения ИНФ у 27 (96,4%) пациентов из 28 сохранилось 20% улучшение по ASAS. У 24 (85,7%) отмечено 40% улучшение по ASAS и у 27 (96,4%) – 50% улучшение по BASDAI. Число больных с частичной ремиссией увеличилось с 9 (31,0%) до 11 (39,3%). К концу второго года лечения высокую активность по BASDAI имели 2 (7,1%) пациента, и у одного отмечалась НР (туберкулез легких).

В период с 24-го по 36-й месяц лечения у 25 (89,3%) пациентов из 28 сохранилось 20%, у 23 (82,1%) – 40% улучшение, у 12 (42,8%) – частичная ремиссия по ASAS. 25 (89,3%) больных достигли 50% улучшения по BASDAI.

Динамика эффективности лечения ИНФ по критериям ASAS представлена на рис. 1.

На фоне монотерапии НПВП к 12-му месяцу 28 (65,1%) пациентов достигли 20%, 20 (46,5%) – 40% улучшения, 4 (9,3%) – частичной ремиссии по ASAS; у 19 больных (44,2%) наблюдалось 50% улучшение по индексу BASDAI.

С 24-го по 36-й месяц лечения у 25 (64,1%) пациентов из 39 сохранилось 20%, у 15 (38,5%) – 40% улучшение

Таблица 2 Результаты терапии ИНФ, $M \pm m$

Показатель	Исходно (n=29)	Через 12 мес (n=29)	Через 24 мес (n=28)	Через 36 мес (n=28)
BASDAI (ЧРШ)	6,8 \pm 0,10	4,1 \pm 0,14*	3,6 \pm 0,04*	3,0 \pm 0,07*
BASFI (ЧРШ)	5,6 \pm 0,20	2,8 \pm 0,24*	2,5 \pm 0,02*	2,9 \pm 0,05*
Боль в позвоночнике (ЧРШ)	7,0 \pm 0,04	4,1 \pm 0,04*	3,8 \pm 0,01*	3,2 \pm 0,08*
Общая оценка активности болезни (ЧРШ)	6,4 \pm 0,04	2,8 \pm 0,04*	2,9 \pm 0,04*	2,0 \pm 0,04*
Утомляемость (ЧРШ)	6,0 \pm 0,04	2,0 \pm 0,06*	2,1 \pm 0,03*	4,5 \pm 0,01*
BASDAI $> 4,0$, n	24	10*	3*	4*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3 Результаты монотерапии НПВП, $M \pm m$

Показатель	Исходно (n=43)	Через 12 мес (n=43)	Через 24 мес (n=39)	Через 36 мес (n=39)
BASDAI (ЧРШ)	4,6 \pm 0,02	2,2 \pm 0,05*	3,0 \pm 0,08*	2,8 \pm 0,08*
BASFI (ЧРШ)	4,3 \pm 0,01	3,0 \pm 0,04	2,9 \pm 0,04*	3,5 \pm 0,09
Боль в позвоночнике (ЧРШ)	5,9 \pm 0,04	3,0 \pm 0,03*	6,0 \pm 0,02**	5,8 \pm 0,04
Общая оценка активности болезни пациентом (ЧРШ)	7,4 \pm 0,04	3,8 \pm 0,01*	2,6 \pm 0,05*	2,3 \pm 0,01*
Утомляемость (ЧРШ)	5,0 \pm 0,04	3,0 \pm 0,08*	3,5 \pm 0,04*	2,8 \pm 0,03*
BASDAI $\geq 4,0$, n	32	23	10*	16*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями; ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями через 12 мес.

Таблица 4 Оценка эффективности терапии по критериям ASAS, n (%)

Показатель	12 мес		24 мес		36 мес	
	группа 1 (n=29)	группа 2 (n=43)	группа 1 (n=28)	группа 2 (n=39)	группа 1 (n=28)	группа 2 (n=39)
ASAS 20%	29 (100)	28 (65,1)	27 (96,4)	21 (53,8)	25 (89,3)	20 (51,3)
ASAS 40%	25 (86,2)	20 (46,5)	24 (85,7)	14 (35,9)	23 (82,1)	15 (38,5)
ASAS частичная ремиссия	9 (31,0)	4 (9,3)	11 (39,3)	5 (12,8)	12 (42,8)	6 (15,4)
BASDAI 50%	27 (93,1)	19 (44,2)	27 (96,4)	20 (51,3)	25 (89,3)	17 (43,6)

и у 6 (15,4%) – частичная ремиссия по ASAS; 50% улучшение по BASDAI отмечалось в 17 (43,6%) случаях.

Динамика эффективности НПВП по критериям ASAS представлена на рис. 2.

Через 36 мес число пациентов, достигших 20%, 40% улучшения и частичной ремиссии по ASAS, а также 50% улучшения по BASDAI при использовании ИНФ, было достоверно больше, чем при проведении монотерапии НПВП ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты нашей работы продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость терапии ИНФ у большинства больных активным АС. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии ИНФ достоверно снизились значения индекса активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. В большинстве случаев достигнутый эффект сохранился на протяжении всего периода наблюдения. Через год после начала монотерапии НПВП достоверно уменьшились значения BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, общей оценки активности заболевания пациентом. Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер.

Полученные данные о высокой эффективности ИНФ к 12-му месяцу терапии согласуются с результатами первого в России клинического исследования эффективности и безопасности этого препарата у 62 пациентов с АС, которым проводилось длительное (≥ 1 года) регулярное лечение в период 2005–2009 гг. в кабинете антицитокиновой терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Лечебный эффект сохранился на протяжении всего периода наблюдения у 81% больных [11, 13]. Сходные данные о высокой эффективности ИНФ у пациентов с АС после первого года терапии приводятся и в дру-

гих публикациях [20, 21]. Бельгийские авторы [21] сообщают, что через 5 лет после назначения ИНФ продолжили терапию 82% больных. У всех сохранялся хороший эффект, частичная ремиссия наблюдалась у половины из них. Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ИНФ у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии, продолжалось более 9 лет [25]. Через 8 лет эффект сохранялся в 77% случаев, BASDAI был $< 4,0$, у большинства больных отмечалось состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшились показатели индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата [25].

Выводы

Максимальный клинический эффект терапии ИНФ в сочетании с НПВП и в виде монотерапии наблюдался в течение первого года и оставался стабильным до 36-го месяца при обоих вариантах лечения.

Показано, что число пациентов, соответствующих критериям ASAS, через 36 мес после начала наблюдения было достоверно выше в группе пациентов, получавших ИНФ, по сравнению с группой пациентов с монотерапией НПВП ($p < 0,05$).

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.

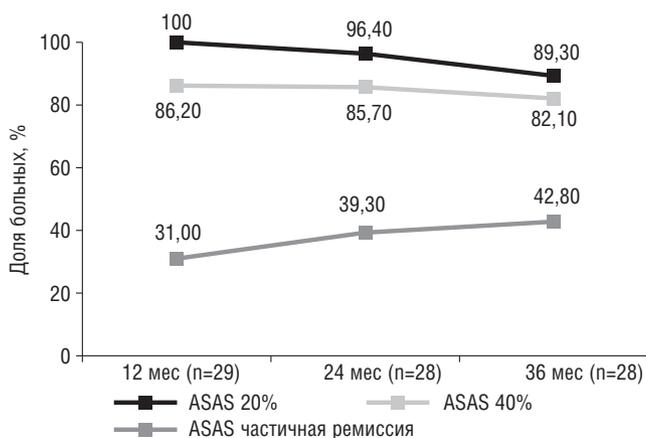


Рис. 1. Эффективность лечения ИНФ по критериям ASAS

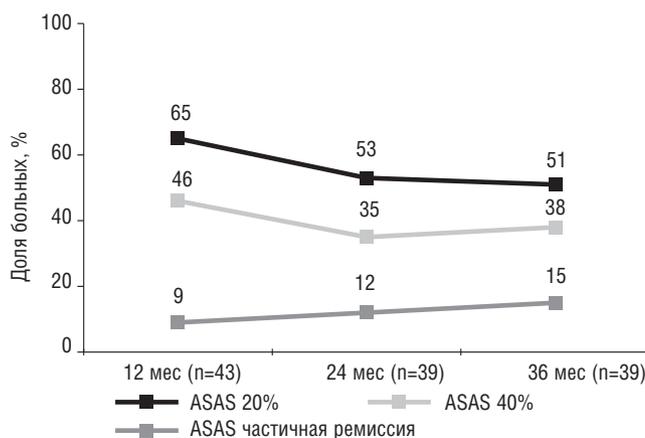


Рис. 2. Эффективность лечения НПВП по критериям ASAS

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
- Агабабова ЭР. Современные направления исследований при спондилоартропатиях: Актовая речь. В кн.: Первый Всероссийский конгресс ревматологов. Саратов; 2003. С. 31 [Agababova ER. Current areas of research at spondyloarthropathies: acts of speech. In: *Pervyi Vserossiiskii kongress revmatologov* [First All-Russian Congress of Rheumatology]. Saratov; 2003. P. 31].
- Бадюкин ВВ. Симптом-модифицирующая терапия анкилозирующего спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2004;12(6):433-40 [Badokin VV. Symptom-modifying treatment of ankylosing spondylitis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(6):433-40 (In Russ.)].
- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272.
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
- Юшина СА. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2012. 27 с. [Yushina SA. *Osobennosti metabolizma kostnoi tkani u bol'nykh ankiloziruyushchim spondilozitrom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Features of bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis: Abstract Dis. ... Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2012. 27 p.].
- Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):697-735. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70038-7
- Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):316-20. doi: 10.1136/ard.2005.040758
- Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ и др. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;(3):14-8 [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, et al. Measurement of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2011;(3):14-8 (In Russ.)].
- Chen J, Lui C. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004800.
- Gran J, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):766-71. doi: 10.1093/rheumatology/36.7.766
- Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 weeks open label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
- Румянцева ОА, Бочкова АГ, Кузикянц КХ и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):16-22 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyants KK, et al. Experience with long-term infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-818
- Бадюкин ВВ. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1128-36 [Badokin VV. Drug therapy of ankylosing spondylitis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(20):1128-36 (In Russ.)].
- Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2006;(4):11-20 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. The study of efficacy, safety and tolerability of infliximab in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(4):11-20 (In Russ.)].
- Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plane radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992;35(9):1062-7. doi: 10.1002/art.1780350911
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al. Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(6):498-9. doi: 10.1093/rheumatology/29.6.498-b
- Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int*. 2011;22(1):309-10.
- Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1761-4. doi: 10.1136/ard.2005.036491
- Van den Bosch F, Devink M, Kruithof E, et al. 5-year safety and efficacy follow-up in 107 spondyloarthropathy patients with continued long-term infliximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):1079.
- Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 14 [Benevolenskaya LI, Lesnyak OM, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie: Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnosis, Prevention and Treatment: Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 14].
- Tan KB, Harrop J, Reddy M, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene*. 1997;204(1-2):35-46. doi: 10.1016/S0378-1119(97)00509-X
- Инструкция по применению инфликсимаба компании Centocor Inc. от 17 мая 2006 г. [Электронный ресурс]. Centocor Inc. — URL: <http://www.fda.gov> (дата обращения 05.03.2013) [Instructions on the use of infliximab company Centocor Inc. dated May 17, 2006. [electronic resource]. Centocor Inc. — URL: <http://www.fda.gov> (reference date of 05.03.2013)].
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):229-34. doi: 10.1136/ard.2004.025130
- Van der Linden, Cats A, Valkenburg H. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
- Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor a. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-56. doi: 10.1056/NEJMoa012664

Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoRSaR

Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Дёмина А.Б., Губарь Е.Е., Румянцева Д.Г.

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: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 20.02.16

До последнего времени нет ясности в вопросе нозологической самостоятельности нерентгенологического аксиального спондилоартрита (nr-аксСпА). В решении этого вопроса могут помочь когортные исследования. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. начато формирование когорты CoRSaR для изучения эволюции и терапевтической тактики при аксСпА. Настоящее сообщение посвящено предварительным результатам 12-месячного наблюдения за пациентами когорты CoRSaR.

Материал и методы. Набор когорты осуществляется методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием пациентов с аксСпА с длительностью симптоматики <5 лет. Пациентов обследовали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) при включении и через 12 мес. Включено 94 пациента с аксСпА, из которых в предварительный анализ по изучению эволюции аксСпА вошли 54 больных, наблюдавшихся ≥12 мес (средний возраст на момент включения в исследование составил 27,1±5,5 года, средняя продолжительность заболевания – 22,4±15,1 мес); 49 (90,7%) больных были позитивны по HLA-B27. Из 54 больных у 31 был анкилозирующий спондилит (АС), а у 23 – nr-аксСпА.

Результаты и обсуждение. Пациенты с АС и nr-аксСпА практически не различались между собой по основным клиническим параметрам (наличию артрита, энтезитов, индексам BASDAI, ASDAS-СРБ и BASFI). К концу 12-го месяца наблюдения практически все показатели воспалительной активности, кроме СОЭ, уменьшились в обеих группах почти в 2 раза. У 9 (39%) пациентов с nr-аксСпА за 12 мес развился рентгенологически выявляемый сакроилиит и был подтвержден диагноз – АС.

Выводы. За 12 мес наблюдения у 39% пациентов с nr-аксСпА развился рентгенологически выявляемый сакроилиит. Nr-аксСпА следует рассматривать как начальную стадию АС.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; когорта CoRSaR.
Для ссылки: Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoRSaR. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-59.

THE EVOLUTION OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS DURING 12-MONTH FOLLOW-UP STUDY OF A CORSAR COHORT Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Rumyantseva O.A., Dyomina A.B., Gubar E.E., Rumyantseva D.G.

Until recently there is no clarity in the nosological independence of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). Cohort studies can assist in solving this problem. In 2013, the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology started to form a Cost and Resource utilization Study in Antiretroviral treated patients (CoRSaR) cohort to investigate the evolution of nr-axSpA and treatment policy for this condition. This communication deals with the preliminary results of a 12-month follow-up study of the CoRSaR cohort.

Subjects and methods. The cohort was recruited from all consecutive patients with a < 5-year history of nr-axSpA who sought for medical advice and treatment. The patients were examined in accordance with the Ankylosing Spondylitis Assessments (ASAS) International Working Group guidelines at inclusion and after 12 months. A total of 94 patients with axSpA were enrolled; 54 patients out of them were included into a preliminary analysis of the evolution of axSpA; their mean age at inclusion was 27.1±5.5 years and the mean disease duration was 22.4±15.1 months; 49 (90.7%) patients were HLA-B27 positive. 31 of the 54 patients had ankylosing spondylitis (AS) and 23 had nr-axSpA.

Results and discussion. The patients with AS and those with nr-axSpA showed virtually no difference in main clinical parameters, such as the presence of arthritis, enthesitis, BASDAI, ASDAS-CRP, and BASFI. By the end of the 12-month follow-up, both groups virtually displayed almost a double reduction in all inflammatory markers but erythrocyte sedimentation rate. Nine (39%) patients with nr-axSpA developed radiographic sacroiliitis over 12 months and the diagnosis of AS was confirmed.

Conclusion. 39% patients with nr-axSpA developed radiographic sacroiliitis at the 12-month follow-up. Nr-axSpA should be regarded as an early stage of AS.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; CoRSaR cohort.

For reference: Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaR cohort. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):55-59.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59>

Хорошо известная современная концепция разделяет группу заболеваний, объединенных под названием спондилоартритов (СпА), на две клинические группы [1], которые различаются по преимущественному поражению либо аксиального скелета, либо периферических суставов. В свою очередь аксиальный СпА (аксСпА), который характе-

ризуется преимущественным поражением позвоночника, разделяется на нерентгенологический аксСпА (nr-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Принципиальным различием между ними является отсутствие или наличие рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита (СИ) [2]. И здесь возникает первая, но довольно зна-

чимая проблема этой концепции. С одной стороны, на сегодняшний день эти два клинических варианта рассматриваются как разные заболевания. С другой — в последнее время накапливается все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания. При этом авторы указанной концепции, вносящей определенную путаницу в практику оказания медицинской помощи данной категории пациентов, проводят исследования, которые опосредованно доказывают нозологическое единство АС и нр-аксСпА [3–6].

Основным доводом в пользу того, что нр-аксСпА и АС являются разными нозологическими формами, считается факт, что не все больные с течением времени (порой даже довольно длительного времени) переходят в группу АС. Однако при этом почему-то не учитывается ряд факторов, среди которых основной — мультифакторная природа данного заболевания, что хорошо известно уже давно [7, 8]. И, соответственно, его характерной чертой должен быть клинический полиморфизм, который в свою очередь подразумевает не только многочисленность и разнохарактерность клинических проявлений болезни, но и различную степень тяжести и скорости развития структурных и органических поражений. Соответственно, клиническая картина АС должна быть представлена широким спектром проявлений — от малосимптомных, практически не беспокоящих пациента до тяжелых, буквально за несколько лет приводящих к инвалидизации. При этом необходимо учитывать, что и современная таргетная терапия АС может вносить определенные коррективы, оказывая влияние как на скорость прогрессирования заболевания, так и на сочетания и тяжесть повреждений органов и тканей. И этот факт к настоящему времени уже хорошо известен. Так, на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и длительного применения ингибиторов фактора некроза опухоли α замедляется прогрессирование болезни. Кроме того, последние заметно сокращают и число рецидивов, и тяжесть увеита. Соответственно можно предположить, что, если пациентов начать своевременно, на ранних стадиях правильно лечить, можно ожидать, что заболевание у них будет медленнее прогрессировать, меньше будет органических повреждений.

Для изучения этого вопроса в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. было утверждено и начато научное исследование, основной целью которого являлось изучение эволюции аксСпА и влияния на нее разных терапевтических тактик. Для решения этих вопросов была создана когорта КоРСаР (КОгорта Раннего СпондилоАРтрита), формирование которой продолжается и сейчас.

Настоящее сообщение посвящено предварительным результатам 12-месячного наблюдения за пациентами когорты КоРСаР.

Материал и методы

Набор когорты осуществляется методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов, удовлетворяющих критериям включения и невключения. Больных обследовали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) с ис-

пользованием клинических, лабораторных и рентгенологических методов, а также ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Критерии включения:

1. Проживание в Москве и Московской области.
2. Возраст на момент включения от 18 до 45 лет.
3. Наличие воспалительных болей в позвоночнике длительностью от 3 мес до 5 лет.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Беременность.
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ (пейсмекар, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.).
3. Какое-либо клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования, или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органическая патология и т. д.).

Оценку клинической активности и функционального статуса пациентов выполняли согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов, рекомендованных ASAS. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI, ASDAS-СРБ и ASDAS-СОЭ. Функциональный статус оценивали по индексам BASFI и BASMI. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности болезни пациентом, BASDAI и BASFI использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ; 0–10 баллов). При подсчете болезненных энтезисов использовался индекс MASES. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), у всех пациентов определяли наличие HLA-B27-антигена, а также проводили обзорную рентгенографию костей таза и поясничного отдела (ПО) позвоночника с захватом двух последних грудных позвонков (в боковой проекции). Всем пациентам было выполнено УЗИ тазобедренных суставов (ТБС) и пяточных областей. УЗИ проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие синовита ТБС устанавливалось в том случае, когда расстояние между сигналами от капсулы сустава и шейки бедренной кости (ШБК) составляло >7 мм. Всем пациентам проводили МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывали наличие боли в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений) проводили также МРТ ТБС (на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 T, матрица 288×192). ПО позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. Активные воспалительные измерения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака спондилита, и/или СИ, и/или коксита. Нали-

чие ВИ в КПС, позвоночнике и в ТБС регистрировалось, если признаки остейта определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более двух гиперинтенсивных очагов активного воспаления на одном срезе. При оценке МРТ-признаков кокситов, помимо остейта, учитывался также выпот в полость сустава. Всем пациентам проводилась денситометрия ПО позвоночника (L_{II-IV}) и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, расчет минеральной плотности кости (МПК) производился по Z-критерию. Признаком снижения МПК считались значения Z-критерия $\leq -2,0$ стандартного отклонения (SD) хотя бы в одном из исследуемых отделов. Через 12 мес всем пациентам повторно проводили описанное выше обследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В настоящее время в когорту КоРСаР включено 94 больных аксСпА, из которых в предварительный анализ по изучению эволюции аксСпА вошли 54 больных, наблюдавшихся ≥ 12 мес.

Средний возраст этих 54 пациентов на момент включения в исследование составил $27,1 \pm 5,5$ года, средняя продолжительность заболевания – $22,4 \pm 15,1$ мес; 49 (90,7%) больных были позитивны по HLA-B27.

Статистическую обработку проводили обычными методами описательной статистики.

Результаты

Для анализа эволюции аксСпА пациенты, которые были обследованы в динамике через 12 мес, разделены на две группы. В первую вошли 23 больных с нр-аксСпА, а во вторую – 31 пациент с АС. Частота носительства HLA-B27 в первой группе составила 84%, а во второй – 90,9% ($p > 0,05$).

По основным клиническим параметрам (ЧПС и число энтезитов, индексы BASDAI, ASDAS-СРБ и BASFI) пациенты обеих групп между собой практически не различались (см. таблицу). Обращает на себя внимание небольшое преобладание среди больных АС лиц мужского пола (55%), а в группе нр-аксСпА – женского (70%). Однако эти различия статистически не до-

стоверны. Исходно пациенты обеих групп в среднем относительно низко оценивали активность болезни по индексу BASDAI (< 4), хотя по ASDAS-СРБ она характеризовалась как умеренная или высокая. К концу 12 мес наблюдения практически все показатели воспалительной активности, кроме СОЭ, уменьшились почти в 2 раза в обеих группах.

Следует особо отметить, что у 9 (39%) из 23 пациентов с нр-аксСпА за 12 мес появился рентгенологически выявляемый СИ и был подтвержден диагноз АС.

Обсуждение

Описываемые в литературе различия между нр-аксСпА и АС, такие как более высокая активность [9–11], худшие функциональные возможности [12] и большая доля мужчин среди больных АС [9, 10], на основании предварительного анализа данных когорты КоРСаР подтвердить не удалось, хотя мы ожидали, что наши результаты подтвердят отмеченные выше различия между двумя клиническими вариантами аксСпА. И этому есть логичное объяснение. То, что функциональные возможности пациентов с нр-аксСпА могут быть лучше, чем у пациентов с АС, теоретически не вызывает сомнения, поскольку у последних структурные изменения более выражены. Также ожидаема была бы и более высокая воспалительная активность болезни у пациентов с АС (при практически сходной длительности заболевания), вследствие того что большая активность подразумевает и более быстрое прогрессирование болезни.

И, наконец, это различное соотношение числа мужчин и женщин при нр-аксСпА и АС. В определенной мере оно присутствует и в когорте КоРСаР (см. таблицу), однако, возможно из-за малочисленности выборки, не столь значимое. Определенное преобладание мужчин среди пациентов с АС могло бы отражать более быстрое прогрессирование болезни у них, о чем писали и ранее [13, 14], утверждая, что мужчины подвергаются большему механическому стрессу, чем женщины, что в свою очередь поддерживает воспаление в костно-мышечной системе. И еще один интересный аспект этого вопроса. Соотношение мужчин и женщин при АС может являться своеобразным маркером качества диагностики данного заболевания, так как еще полвека назад женщины составляли

Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и АС во время первого визита и через 12 мес

Показатель	Первый визит (n=54)		Визит через 12 мес (n=54)	
	АС (n=31; 57,4%)	нр-аксСпА (n=23; 42,6%)	АС (n=40; 74,0%)	нр-аксСпА (n=14; 26,0%)
Возраст, годы, M±δ	26,6±5,2	27,8±6,0		
Длительность болезни, мес, M±δ	25,4±15,5	18,6±13,9		
Пол, n (%):				
мужчины	17 (54,8)	7 (30,4)	20 (50,0)	4 (28,5)
женщины	14 (45,2)	16 (69,6)	20 (50,0)	10 (71,5)
BASDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [1,6; 5,1]	3,5 [2,0; 4,9]	1,8 [0,80; 3,65]	2,75 [1,2; 3,6]
BASFI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,3; 2,5]	1,4 [0,3; 2,5]	0,65 [0; 2,05]	0,35 [0,1; 1,3]
ASDAS-СРБ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,4; 3,1]	1,8 [1,3; 3,1]	1,35 [1,1; 2,05]	1,3 [1,0; 2,1]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,0; 20,0]	4,8 [0,6; 9,7]	2,3 [0,85; 10,1]	2,5 [0,8; 4,8]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	13,0 [5,0; 24,0]	8,0 [5,0; 14,0]	7,5 [5,0; 21,0]	6,5 [5,0; 8,0]
MASES, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0; 3,0]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0]	0,0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

только 10% больных [15], однако с развитием учения о СпА это соотношение все больше приближается к 2:1 и даже, при ранних формах болезни, диагностированных в последние годы, к 1:1. Как видим, действительно среди пациентов когорты КоРСаР соотношение мужчин и женщин составляет практически 1:1. По-видимому, в популяции пациентов с АС мужского пола не намного больше, чем женского, однако недостатки диагностики смещают этот показатель в сторону явного преобладания лиц мужского пола.

Другой немаловажный аспект полученных результатов – частота перехода нр-аксСпА в АС. В нашем исследовании у 39% больных с нр-аксСпА в течение 12 мес появились признаки, позволяющие подтвердить диагноз АС. Это довольно высокие показатели по сравнению с данными других авторов. Так, в одной из первых работ, посвященных данной проблеме, примерно у 30% пациентов с активным СИ по данным МРТ в течение 3 лет развился рентгенологически достоверный СИ [16]. В другом исследовании из 40 больных с длительностью аксиальной симптоматики 2 года, имеющих МРТ-признаки СИ в начале исследования, у 77% через 7,7 года был подтвержден диагноз АС [17]. Сходные данные приводят и исследователи из Китая [18], показавшие, что у 87% больных с МРТ-признаками СИ в течение 5–10 лет наблюдения развился рентгенологически идентифицируемый СИ. В то же время среди пациентов с нр-аксСпА без выявляемого при МРТ СИ этот показатель составил 30%. Таким образом, можно констатировать, что частота прогрессирования в рентгенологический СИ составляет примерно 20% за 2 года у пациентов, имевших по данным МРТ активное воспаление КПС [2]. Более высокая частота прогрессирования нр-аксСпА в АС в когорте КоРСаР может быть связана с несколькими причинами. В первую очередь следует упомянуть относительную малочисленность группы, на которой проведен анализ. Нельзя также исключить влияние и определенных генетических отличий нашей когорты от других. И, кроме того, в наборе пациентов в когорту КоРСаР участвовали только высококвалифицированные ревматологи, которые более профессионально подходили ко включению пациентов. В большинстве ранних проведенных работ набор в исследования осуществляли врачи общей практики.

Основной теоретический вопрос, который можно решать на основе подобного рода когортных исследований, – является ли все же нр-аксСпА определенной, начальной стадией АС, или это отдельная от АС нозология? Исходя из современной концепции СпА, которая делит аксСпА на две группы, ее разработчики считают, что это разные заболевания. А так ли это? В последнее время появляются публикации, которые говорят о том, что нр-аксСпА и АС – это одна нозологическая форма, причем первый является ранней стадией второго [11, 19]. Почему это не признают разработчики самой концепции? Не ясно. Как мы упомянули выше, в настоящее время уже есть немало теоретических и практических доказательств, позволяющих считать нр-аксСпА начальной стадией АС. К тому же сложно

себе представить, что заболевание, приводящее к таким структурным изменениям, как рентгенологически выявляемый СИ, при котором, помимо выраженного остеоэрозия, имеются заметные разрушения костной ткани (локальные расширения суставной щели – рентгенографическое отражение эрозирования КПС), сразу, в одночасье, проявилось клинически и рентгенологически. Естественно, этому процессу, который сопровождается деструкцией костной ткани, предшествует длительный период, когда постепенно нарастают патологические изменения. Но они проявляются клинически и сходны с теми, которые мы наблюдаем и при АС. Так зачем же разделять одно заболевание на два только на основании единственного признака – СИ? Не проще ли, в том числе и для практической медицины, признать, что нр-аксСпА – это начальная стадия АС, со всеми вытекающими отсюда последствиями. То, что не у всех пациентов с нр-аксСпА с течением времени, порой спустя десятилетия, развивается рентгенологически выявляемый СИ, не может служить доказательством его нозологической самостоятельности. К тому же это легко объяснить тремя фактами: 1) АС – мультифакторное заболевание, и, соответственно, у него должны быть «абортивные» формы, которые клинически не проявляются и очень медленно прогрессируют; 2) терапия пациентов с болью в спине, даже при неправильной постановке диагноза, подразумевает прием нестероидных противовоспалительных препаратов, которые, как мы знаем, в определенной мере влияют на прогрессирование болезни, а при постановке диагноза аксСпА больные активно лечатся, что, по-видимому, может затормозить развитие полной картины АС; 3) диагностика нр-аксСпА, особенно не ревматологами, может быть проведена некачественно, и, соответственно, тогда нечему прогрессировать.

Мы еще в 2013 г. [20] на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» впервые предположили, что нр-аксСпА является начальной стадией АС. Последние данные подтверждают высказанное несколько лет назад предположение.

Заключение

За 12 мес наблюдения у 39% пациентов с нр-аксСпА развился рентгенологически выявляемый СИ, т. е. у них сформировалась картина, соответствующая модифицированным Нью-Йоркским критериям АС. Эти данные позволяют предложить, что нр-аксСпА является начальной стадией (фазой) АС.

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. 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
2. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis. New definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803
3. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91. doi: 10.1002/art.23606
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebocontrolled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
5. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41:2034-40. doi: 10.3899/jrheum.140056
6. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase iii randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2015;67:668-77. doi: 10.1002/art.38973
7. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. Москва: Медицина; 1988. 240 с. [Benevolenskaya LI, Brzhezovskii MM. *Epidemiologiya revmaticheskikh boleznei* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1988. 240 p.]
8. Беневоленская ЛИ, Мякоткин ВА, Ондрашик Б, Гёмер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. Москва: Медицина; 1989. 224 с. [Benevolenskaya LI, Myakotkin VA, Ondrashik B, Gemer B. *Kliniko-geneticheskie aspekty revmaticheskikh boleznei* [Clinical and genetic aspects of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1989. 224 p.]
9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717-27. doi: 10.1002/art.24483
10. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
11. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053
12. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from across-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:905-10. doi: 10.1002/acr.21621
13. Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, et al. Occupational physical activities and long-term functional and radiographic outcomes in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:822-32. doi: 10.1002/art.23704
14. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:383-7. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8
15. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):239-47. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002
16. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:1953-8.
17. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413-8. doi: 10.1002/art.24024
18. Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1399-406. doi: 10.1002/art.33453
19. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, et al. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:378. doi: 10.1186/s13075-015-0897-6
20. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, 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.

Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

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: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 18.01.16



Ш.Ф. Эрдес –
заместитель директора по науке
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук

Терапия анкилозирующего спондилита (АС) – сложная задача для врача, в первую очередь из-за малого числа альтернативных возможностей лечения. В последние годы обнаружена новая перспективная мишень для терапевтического воздействия – интерлейкин 17 (ИЛ17). Появился и первый представитель новой группы лекарственных средств – моноклональные антитела к ИЛ17А (секукиnumаб), – позволяющий расширить терапевтические возможности при данном заболевании. Результаты проведенных исследований показали, что секукиnumаб эффективен для лечения АС, обладает низкой иммуногенностью и его профиль безопасности практически не отличается от такового плацебо.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; интерлейкин 17; секукиnumаб.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):60-66.

INTERLEUKIN-17A IS A NEW TARGET OF ANTICYTOKINE THERAPY FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS Erdes Sh.F.

Therapy for ankylosing spondylitis (AS) is a challenge for a physician, primarily because of a small number of therapeutic alternatives. Interleukin-17 (IL17), a novel promising therapeutic target, has been recently disclosed. The first representative of the new group of drugs – anti-IL17A monoclonal antibodies (secukinumab) has emerged, which allows expanding therapeutic opportunities for this disease. Trials have shown that secukinumab is effective in treating AS, has low immunogenicity and its safety profile does not virtually differ from that of placebo.

Key words: ankylosing spondylitis; interleukin-17; secukinumab.

For reference: Erdes Sh.F. Interleukin-17A is a new target of anticytokine therapy for ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):60-66.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-60-66>

Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из главных представителей семейства заболеваний, объединенных под названием «спондилоартриты». В последнее время его причисляют к иммуноопосредованным заболеваниям, к которым относятся также ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др. В патогенезе некоторых из них (например, ревматоидного артрита) в большей мере проявляется «аутоиммунный компонент», а при других (таких как АС) – «аутовоспалительный» [1].

Последние достижения молекулярной биологии и иммунологии доказали, что ключевую роль в патогенезе этих заболеваний может играть нарушение регуляции выработки цитокинов, императивно опосредующих нормальное функционирование иммунной системы человека. Нарушение баланса цитокинов лежит в основе многих как острых, так и хронических воспалительных заболеваний.

Хотя причина возникновения АС до настоящего времени не известна, имеется немалое число работ, демонстрирующих взаимосвязь активности болезни с цитокиновым

профилем [2, 3]. Кроме того, иммунные реакции, в которые вовлечены такие цитокины, как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ17, макрофагальный колониестимулирующий фактор, эндотелиальный фактор роста и растворимый ИЛ2-рецептор, предположительно играют важную роль в развитии АС [3, 4].

В недавно проведенном метаанализе было показано, что концентрация таких цитокинов, как ИЛ6 и ИЛ17, при АС достоверно выше, чем в популяционном контроле [5]. ИЛ17 секретируется специализированной Th17-субпопуляцией CD4+ Т-клеток [6] и активно вовлечен в иммунный ответ против чужеродных антигенов, индуцируя синтез и выработку провоспалительных молекул (в том числе хемокинов, антимикробных пептидов и матриксных протеиназ) фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Также процент Th17-клеток значительно выше в периферической крови среди мононуклеаров у пациентов с АС, по сравнению со здоровыми лицами, а ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) эффективно снижают их количество до нормального уровня. Исходя из этого было высказано предположение, что развитие хронического воспаления при АС обуславливает увеличение числа Th17-клеток [7], вырабатывающих ИЛ17.

Стандартная терапия АС включает активное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ≥ 1 мес, а в случае их неэффективности — назначение иФНО α . Однако у части пациентов данное лечение отменяется из-за его недостаточной эффективности или плохой переносимости [8–10].

Первое сообщение о высокой эффективности полностью человеческих моноклональных антител к ИЛ17А (секукинумаба) при АС на небольшой группе пациентов было опубликовано несколько лет назад [11]. В этой работе представлены результаты II фазы изучения эффективности внутривенного введения секукинумаба при данном заболевании. Препарат вводили дважды по 10 мг/кг внутривенно, а затем в поддерживающей дозе по 3 мг/кг 1 раз в 4 нед подкожно. Первоначально в исследование было включено 30 больных с активным АС, из которых 24 получали секукинумаб внутривенно, а остальные шесть составили группу плацебо (ПЛ). На 28-й неделе клиническая эффективность расценивалась как очень хорошая, причем в большинстве случаев к этому сроку значительно уменьшались и воспалительные изменения костной ткани позвонков, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). В дальнейшем 13 пациентов наблюдались до 96-й недели [12]; 8 (62%) из них достигли 20% (ASAS20), 6 (46%) — 40% (ASAS40) улучшения по критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS), которое сопровождалось уменьшением МРТ-счета соответственно на 75 и 83%. У 10 пациентов за отмеченный период из 91 воспалительного поражения углов тел позвонков 79 (87%) разрешились.

Более значимые данные об эффективности и особенно о переносимости получены в рамках двух многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований III фазы изучения эффективности и безопасности секукинумаба у пациентов с рентгенологически подтвержденным клинически активным АС — MEASURE 1 и MEASURE 2 [13]. Эти исследования проводятся (продолжаются в настоящее время) в 106 центрах Азии, Европы, Северной и Южной Америки. Продолжи-

тельность основной части MEASURE 1 составляла 2 года, дополнительного расширения — 3 года; набор пациентов начат в конце 2011 г. Продолжительность исследования MEASURE 2 была 5 лет; набор пациентов начат в конце 2012 г.

В обоих исследованиях изучается возможность применения секукинумаба в дозах 75 и 150 мг подкожно при АС в сравнении с ПЛ. Однако в MEASURE 1 пациенты сначала получали нагрузочную дозу секукинумаба по 10 мг/кг внутривенно во время исходного визита и на 2-й и 4-й недели, после чего переходили на подкожное введение в дозе 75 или 150 мг каждые 4 нед, начиная с 8-й недели; пациенты в группе ПЛ получали лечение по той же схеме. В исследовании MEASURE 2 пациенты получали секукинумаб в дозе 75 или 150 мг (без предварительной нагрузочной дозы) подкожно или ПЛ исходно, на 1, 2, 3, 4-й неделях (нагрузочная фаза) и в дальнейшем каждые 4 нед. На 16-й неделе в обоих исследованиях пациенты из группы ПЛ были случайным образом перераспределены для получения секукинумаба в дозе 75 или 150 мг.

В исследования включались пациенты старше 18 лет с АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям), у которых, несмотря на лечение НПВП в максимальных дозах, сохранялась воспалительная активность (BASDAI >4). В исследовании могли также участвовать пациенты, ранее получавшие терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или иФНО α , хотя при их отмене требовался период вымывания до начала терапии исследуемым препаратом. Допускалось участие пациентов, ранее получавших не более одного иФНО α , если он был отменен вследствие недостаточного клинического эффекта после трех и более месяцев лечения или развития серьезных неблагоприятных реакций (НР) после применения как минимум одной дозы. Пациентам разрешалось продолжение терапии в постоянной дозе сульфасалазином (≤ 3 г/сут), метотрекатом (≤ 25 мг/нед), преднизолоном (≤ 10 мг/сут) или НПВП.

Основными критериями исключения являлись полный анкилоз позвоночника, признаки инфекции или онкологического заболевания по результатам рентгенографии грудной клетки, острое инфекционное заболевание в течение 2 нед до включения в исследование, ранее проведенное лечение препаратами, снижающими содержание клеток, или другими, отличными от иФНО α , генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

На рис. 1 и 2 представлены общие схемы исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 до 52-й недели и число пациентов, завершивших лечение на разных этапах.

В исследовании MEASURE 1 был включен 371 пациент, из которых 229 получали секукинумаб в дозе 75 или 150 мг 1 раз в 4 нед после нагрузочной дозы внутривенно, в MEASURE 2 — 219 пациентов с АС (73 получали секукинумаб по 75 мг, 72 — по 150 мг, а 68 составили группу ПЛ). На 52-й неделе в исследовании MEASURE 1 осталось 319 (86%), а в исследовании MEASURE 2 — 181 (83%) пациент. Следует отметить, что сформированные терапевтические группы по демографическим и клиническим параметрам между собой практически не различались.

Следующий рисунок (рис. 3) обобщает основные показатели эффективности (ASAS20 и ASAS40), достигнутые в течение 52 нед в обоих исследованиях.

Видно, что при лечении секукинумабом отмечалось значимое клиническое улучшение по сравнению

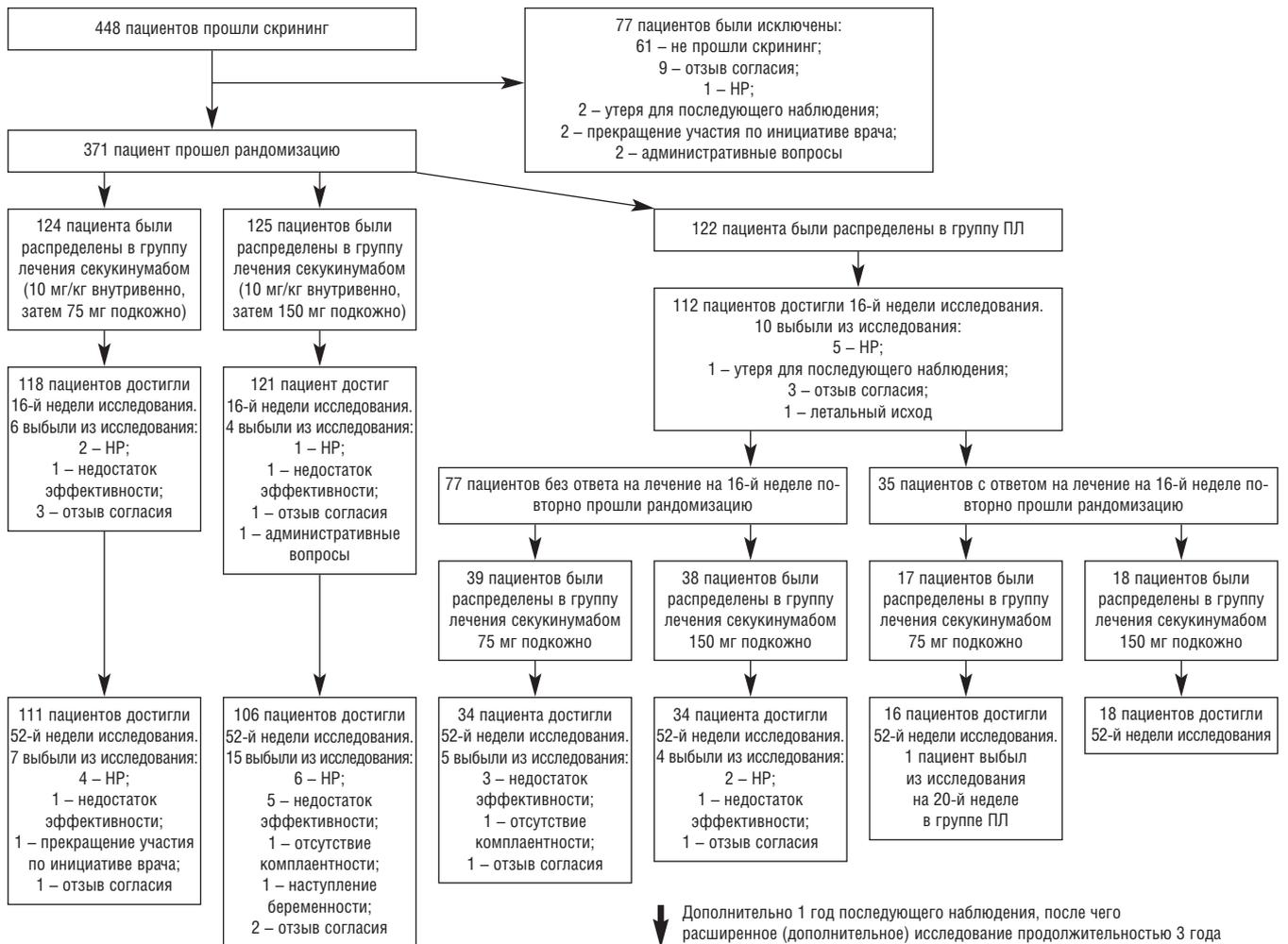


Рис. 1. Дизайн исследования MEASURE 1

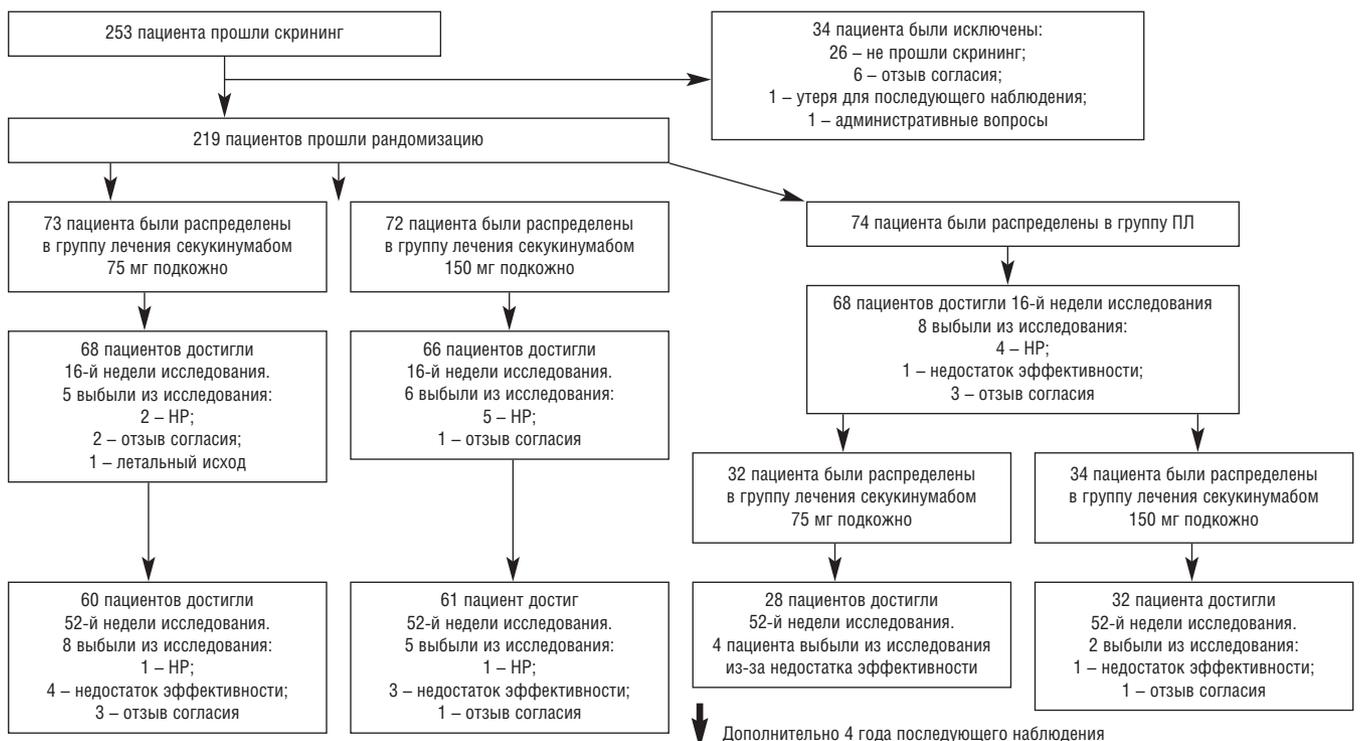


Рис. 2. Дизайн исследования MEASURE 2

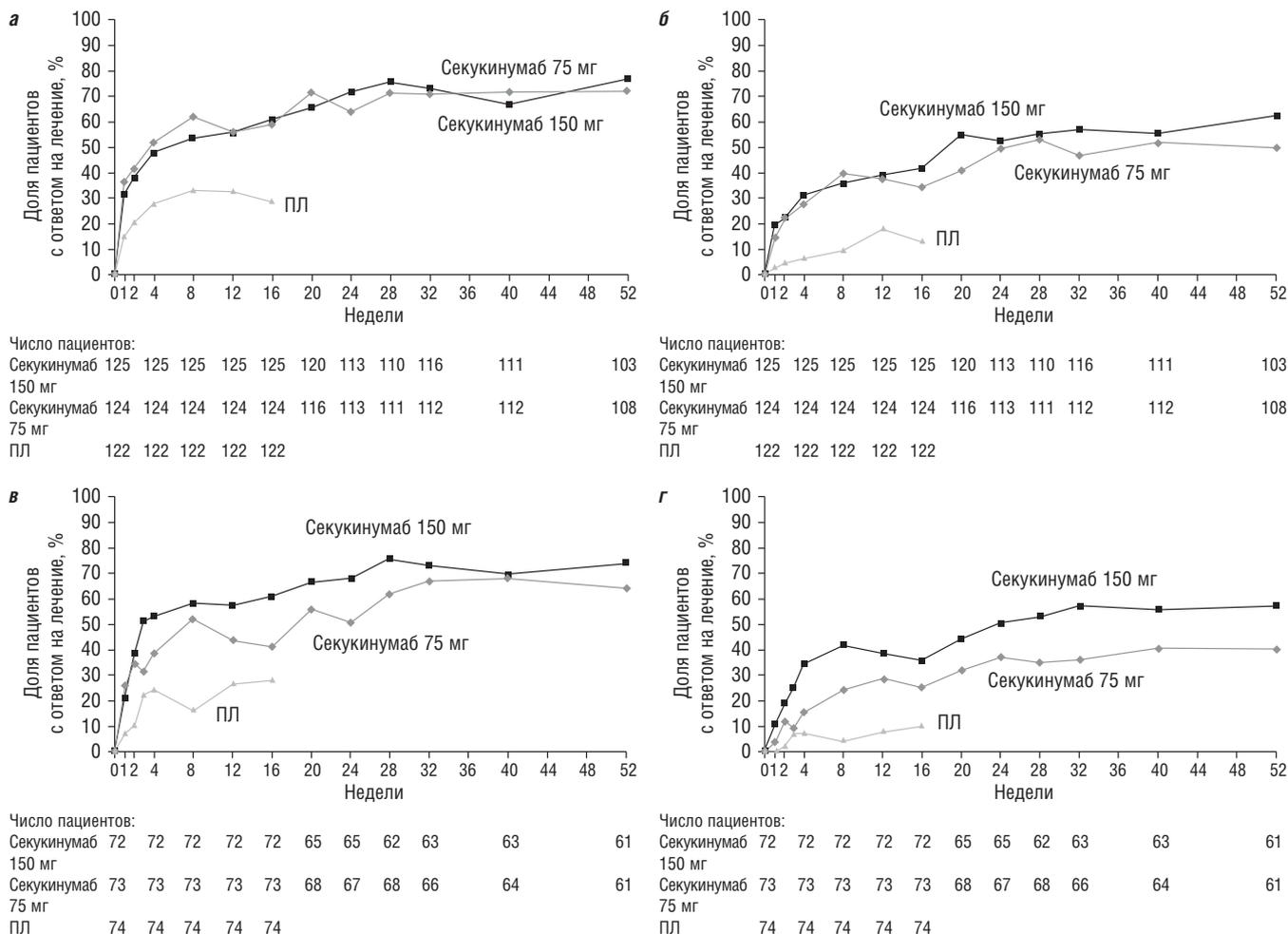


Рис. 3. Число больных с ASAS20 и ASAS40, достигнутыми в течение первых 52 нед лечения: а – MEASURE 1, ответ ASAS20; б – MEASURE 1, ответ ASAS40; в – MEASURE 2, ответ ASAS20; г – MEASURE 2, ответ ASAS40

с ПЛ в обоих исследованиях III фазы (MEASURE 1 и MEASURE 2) [13], что подтверждает предварительные данные, полученные в исследовании II фазы [12]. Ответ ASAS20 (основной показатель эффективности данных исследований) был достигнут у 60% пациентов в обеих группах, получавших нагрузочную дозу секукинумаба внутривенно с последующим переходом на поддерживающую дозу (75 или 150 мг) подкожно в исследовании MEASURE 1, а также в группе лечения секукинумабом в дозе 150 мг в исследовании MEASURE 2.

Преимущество, которое наблюдалось в сравнении с ПЛ по большинству дополнительных показателей эффективности на 16-й неделе (табл. 1), включая ответ ASAS40, уровень С-реактивного белка (СРБ), ответ ASAS5/6, оценку по шкале BASDAI, оценку физического состояния по шкале SF-36, оценку ASQoL, сохранялось до 52-й недели. В частности, в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 частота ответа ASAS40 и ASAS5/6 (основывается на более строгих критериях, чем ответ ASAS20) достигла примерно 60% в группах лечения секукинумабом в дозе 150 мг у пациентов, прошедших терапию в течение 52 нед.

Такой результат позволил исследователям сделать вывод, что внутривенное введение нагрузочной дозы секукинумаба по сравнению с подкожным его введением не дает прироста эффективности.

Клинический ответ, наблюдавшийся на 16-й неделе, сохранялся в течение 52 нед лечения у пациентов, рандомизированных в группы секукинумаба на исходном уровне. Кроме того, у пациентов, рандомизированных в группу ПЛ, отмечалось увеличение частоты ответа ASAS20 после перераспределения в группу лечения секукинумабом.

В исследовании MEASURE 2 была продемонстрирована неэффективность лечения секукинумабом в дозе 75 мг подкожно, поскольку значимое различие при иерархическом анализе показателей эффективности в сравнении с ПЛ не выявлено. Полученные результаты позволили предположить, что эффективность терапии секукинумабом в дозе 75 мг в исследовании MEASURE 1 может быть обусловлена более интенсивным воздействием препарата на 16-й неделе за счет предшествующего введения нагрузочной дозы внутривенно, а не за счет поддерживающей дозы 75 мг подкожно. Несмотря на значимые результаты, наблюдаемые в группе лечения в дозе 75 мг в исследовании MEASURE 1, описательный анализ показал увеличивающееся расхождение по клиническому эффекту в группах лечения 75 и 150 мг при использовании более строгих критериев ответа (ASAS40 и частичная ремиссия ASAS) в точках, приближенных к 52-й неделе. Более того, в исследовании MEASURE 2 в группе секукинумаба 150 мг подкожно была отмечена

Таблица 1 Клиническая эффективность на 16-й неделе в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 (полная выборка для анализа)

Конечная точка	MEASURE 1			MEASURE 2		
	секукинумаб 150 мг подкожно (n=125)	секукинумаб 75 мг подкожно (n=124)	ПЛ (n=122)	секукинумаб 150 мг подкожно (n=72)	секукинумаб 75 мг подкожно (n=73)	ПЛ (n=74)
Ответ ASAS20 ¹ , n (%)	76 (61)*	74 (60)*	35 (29)	44 (61)*	30 (41)	21 (28)
Ответ ASAS40 ² , n (%)	52 (42)*	41 (33)*	16 (13)	26 (36)*	19 (26)	8 (11)
Отношение достигнутого уровня СРБ к исходному, M±SE	0,40±1,09*	0,45±1,09*	0,97±1,10	0,55±1,10*	0,61±1,10	1,13±1,11
Ответ ASAS5/6 ³ , n (%)	61 (49)*	56 (45)*	16 (13)	31 (43)*	25 (34)	6 (8)
Динамика активности АС по BASDAI, M±SE	-2,32±0,17*	-2,34±0,18*	-0,59±0,18	-2,19±0,25*	-1,92±0,25	-0,85±0,25
Динамика качества жизни по SF-36 ⁴ , M±SE	5,57±0,59*	5,64±0,60*	0,96±0,61	6,06±0,78*	4,77±0,80	1,92±0,79
Динамика качества жизни по ASQoL ⁵ , M±SE	-3,58±0,42*	-3,61±0,42*	-1,04±0,44	-4,00±0,53**	-3,33±0,54	-1,37±0,53
Частичная ремиссия ASAS ⁶ , n (%)	19 (15)**	20 (16)**	4 (3)	10 (14)	11 (15)	3 (4)

Примечание. В исследовании MEASURE 1 переход на поддерживающую дозу секукинумаба подкожно осуществлялся после внутривенного введения нагрузочной дозы из расчета 10 мг/кг. Значения ± представляют собой предел среднего (± SE) в отношении изменений от исходного уровня. В целях множественного анализа всей исследуемой популяции применялась стратегия иерархического анализа. Отсутствующие данные для бинарных переменных заменяли данными об отсутствии ответа. Отсутствующие данные для непрерывных переменных заменяли данными с использованием анализа MMRM. ¹Ответ ASAS20 означает улучшение на 20% и более и абсолютное улучшение на 1 балл и более по 10-балльной шкале как минимум по трем из четырех основных блоков вопросов ASAS при отсутствии ухудшения на 20% и более по оставшемуся блоку вопросов. ²Ответ ASAS40 означает улучшение на 40% и более и абсолютное улучшение на 2 балла и более по 10-балльной шкале как минимум по трем из четырех основных блоков вопросов ASAS при отсутствии ухудшения по оставшемуся блоку вопросов. ³Ответ ASAS5/6 означает улучшение на 20% и более по 5 из 6 критериев ответа ASAS. ⁴Общий балл оценки физической составляющей по опроснику SF-36 (Short form-36 physical component summary — Опросник для определения индекса физического здоровья, краткая форма-36); оценка от 0 (максимальная инвалидизация) до 100 (отсутствие инвалидизации) по отдельным блокам вопросов, нормативная составная суммарная оценка составляет 50 баллов. ⁵Оценка по шкале ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life — Опросник для оценки качества жизни при АС); оценка от 0 (наивысшее качество) до 18 (самое низкое качество). ⁶Частичная ремиссия ASAS (не менее 2 баллов по каждому из четырех основных блоков вопросов ASAS). * – p<0,001 для сравнения с ПЛ; ** – p<0,01 для сравнения с ПЛ.

более высокая эффективность, чем в группе 75 мг, по основному и дополнительным показателям эффективности на 16-й неделе (за исключением частоты частичной ремиссии ASAS) и на 52-й неделе.

Таким образом, была доказана более высокая эффективность лечения секукинумабом в дозе 150 мг подкожно по сравнению с секукинумабом в дозе 75 мг и ПЛ у пациентов с АС.

Как известно, в настоящее время иФНОα являются единственными ГИБП, одобренными для лечения АС при отсутствии ответа на другие виды терапии [14].

Понятно, что для корректной оценки эффективности и безопасности секукинумаба в сравнении с иФНОα необходимы прямые сравнительные исследования. Однако частота ответа ASAS20, достигнутая в исследованиях при лечении этим препаратом на 16-й неделе, была сходной с аналогичным показателем, зарегистрированным в исследованиях иФНОα III фазы [8, 9, 15–17]. Следует, однако, добавить, что у 30–40% пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 было обнаружено отсутствие ответа на ранее проводимую терапию иФНОα. Таким образом, секукинумаб эффективен не только у пациентов, ранее не получавших иФНОα, но и у больных, не ответивших на ранее проводимую терапию этими лекарственными средствами.

Интересны дополнительные результаты проведенных исследований. Было показано, что клинический эффект секукинумаба в дозе 150 мг (ответ ASAS20) был выше у пациентов, ранее не леченных иФНОα (82% против 59,1% у пациентов, ранее получавших терапию иФНОα) [18].

Помимо эффективности, важным показателем любого нового терапевтического воздействия является его безопасность. В табл. 2 обобщены НР, выявленные на первом году исследования по сравнению с ПЛ.

Профиль безопасности секукинумаба в этих исследованиях был не хуже, чем в группах ПЛ, и согласу-

ется с таковым в ранее проведенных исследованиях ингибиторов ИЛ17 у пациентов с АС и бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени [11, 19]. За весь период лечения в группах пациентов, получавших секукинумаб, частота развития нейтропении 3–4-й степени, кандидоза и болезни Крона, скорректированная по воздействию препарата, составила 0,7; 0,9 и 0,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно. В исследовании MEASURE 1 отмечалось легкое увеличение содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (1–2-й степени).

В ходе проведенных исследований сообщалось о серьезных сердечно-сосудистых НР у двух пациентов в группах лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 1 (ИМ у одного пациента, получавшего секукинумаб в дозе 75 мг, и инсульт у одного пациента, получавшего препарат в дозе 150 мг), а также у одного пациента в группе лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 2 (ИМ с летальным исходом у пациента, получавшего секукинумаб в дозе 75 мг). Летальный исход наступил на 29-й день исследования; аутопсия выявила сопутствующее заболевание — ишемическую болезнь сердца с обширным поражением коронарных артерий. Частота развития серьезных сердечно-сосудистых НР, скорректированная по воздействию препарата, в обоих исследованиях составила 0,4 на 100 пациенто-лет. В исследовании MEASURE 1 сообщалось о 4 случаях онкологических заболеваний: В-клеточная лимфома (у пациента в группе лечения секукинумабом в дозе 75 мг подкожно), рак молочной железы (у пациентки, получавшей секукинумабом в дозе 150 мг подкожно), переходо-клеточная карцинома мочевого пузыря (у пациента в группе лечения секукинумабом в дозе 150 мг подкожно), лимфома (в группе ПЛ). В исследовании MEASURE 2 сообщалось об одном случае злокачественной меланомы (у пациента в группе лечения секукину-

Таблица 2 Профиль безопасности на 16-й неделе, плацебоконтролируемый период исследований MEASURE 1 и MEASURE 2

Показатель	MEASURE 1		MEASURE 2	
	секукинумаб, объединенные данные (n=249)	ПЛ (n=122)	секукинумаб, объединенные данные (n=145)	ПЛ (n=74)
Воздействие исследуемого препарата, сут	113,2+13,2	109,2+22,7	110,1+15,8	107,6+22,4
Любая НР, число больных, n (%)	170 (68)	68 (56)	89 (61)	47 (64)
Летальный исход, число больных, n (%)	0	1 (<1)*	1 (<1)**	0
СНР, число больных, n (%) ¹	5 (2)	5 (4)	8 (6)	3 (4)
Прекращение участия в исследовании по причине любой НР, число больных, n (%)	3 (1)	5 (4)	7 (5)	4 (5)
Инфекции, число больных, n (%)	75 (30)	15 (12)	46 (32)	20 (27)
Частые НР, число больных, n (%) ² :				
назофарингит	30 (12)	9 (7)	14 (10)	3 (4)
дислипидемия	24 (10)	6 (5)	2 (1)	1 (1)
головная боль	20 (8)	7 (6)	6 (4)	6 (8)
НР, представляющие особый интерес, число больных, n (%):				
кандидоз	1 (<1)	0	1 (<1)	0
болезнь Крона	1 (<1)	0	1 (<1)	0
значимое сердечно-сосудистое неблагоприятное событие, подтвержденное ³	0	0	1 (<1)**	0
нейтропения 3–4-й степени	0	0	0	0

Примечание. Значения ± представляют собой средние значения ± СО (стандартное отклонение). * – у пациента развилась депрессия, он покончил жизнь самоубийством; ** – причиной смерти явилась подтвержденная тяжелая нежелательная сердечно-сосудистая реакция (инфаркт миокарда – ИМ), явление признано не связанным с исследуемым препаратом. Пациент – мужчина 60 лет, курение в анамнезе, множественные факторы сердечного риска на исходном уровне (повышение уровня СРБ, липопротеина А, липопротеидов низкой плотности), умер на 29-й день от острого ИМ. Аутопсия выявила атеросклероз трех сердечных артерий, гипертрофию сердца, антеросептальный ИМ (неоднократный), хронические застойные явления в легких, эмфизему легких: 'серьезные НР (СНР) включали летальный исход. ²Частые НР – отмечаются как минимум у 5% пациентов в комбинированной группе лечения секукинумабом в любом из исследований в течение плацебоконтролируемого периода продолжительностью 16 нед. Явления указаны с использованием терминологии Международного словаря стандартной медицинской терминологии. ³Major Adverse Cardiac Events (MACE).

мабом в дозе 150 мг подкожно). Все 5 случаев привели к досрочному прекращению участия в исследовании.

В исследовании MEASURE 1 сообщалось о болезни Крона у трех пациентов в группе лечения секукинумабом в дозе 75 мг: два случая отмечены у пациентов с болезнью Крона в анамнезе и один случай – у пациента с полипами и аденомой толстого кишечника в анамнезе; все три случая были признаны несерьезными НР. Болезнь Крона как СНР отмечена у двух пациентов в группе лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 2 (по одному случаю в группах лечения в дозе 150 и 75 мг); данная СНР у пациента из группы дозы 75 мг была рассмотрена как обострение ранее имевшегося заболевания, связанное с приемом исследуемого препарата, и привела к его отмене. Частота развития болезни Крона, скорректированная по воздействию препарата, в обоих исследованиях составила 0,7 на 100 пациенто-лет.

В исследовании MEASURE 1 сообщалось о 6 случаях увеита в группах лечения секукинумабом (в 5 случаях отмечен увеит в анамнезе) и двух случаях в группе ПЛ (в одном случае отмечен увеит в анамнезе); один случай, расценивающийся как СНР, наблюдался в группе лечения секукинумабом в дозе 150 мг, он разрешился и не привел к отмене препарата. В исследовании MEASURE 2 сообщалось об одном случае увеита (при дозе 150 мг), который развился *de novo*.

По одному летальному исходу зарегистрировано в исследовании MEASURE 1 (самоубийство в группе ПЛ) и в исследовании MEASURE 2 (ИМ с летальным исходом у пациента в группе лечения в дозе 75 мг). В группах лечения случаев самоубийства или НР, связанных с суицидальным поведением, не наблюдалось.

После начала лечения антитела к лекарственному препарату были выявлены на 52-й неделе у двух пациентов в исследовании MEASURE 1, получавших секукинумаб в дозе 150 мг; у одного из этих пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к препарату. Ни у одного из пациентов не отмечено снижения ответа ASAS20 или развития любой аутоиммунной НР. После начала лечения в исследовании MEASURE 2 антитела к лекарственному препарату выявлены не были.

Выводы

1. Имеющиеся результаты свидетельствуют о важной роли ИЛ17А в патогенезе АС и подтверждают возможность использования ингибирования данного цитокина в качестве терапевтического метода.
2. Секукинумаб эффективен для лечения АС.
3. Профиль безопасности секукинумаба практически не отличается от такового ПЛ.
4. Секукинумаб обладает низкой иммуногенностью, наличие антител к нему не связано со снижением эффективности лечения.
5. Предшествующая терапия иФНОα не снижает эффективность секукинумаба при лечении АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D. A proposed classification of the immunological diseases. *PLOS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Limon-Camacho L, Vargas-Rojas MI, Vazquez-Mellado J, et al. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39:830-5. doi: 10.3899/jrheum.110862
3. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R127. doi: 10.1186/ar3857
4. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:269-73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
5. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct 15;8(10):17362-76.
6. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
7. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:303-8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
8. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6. doi: 10.1002/art.11325
9. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91. doi: 10.1002/art.20852
10. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:922-9. doi: 10.1136/ard.2007.087270
11. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4
12. Baraliakos X, Borah B, Braun J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:408-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207544
13. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
14. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
15. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12. doi: 10.1002/art.23969
16. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46. doi: 10.1002/art.21913
17. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
18. Baeten D, Blanco R, Geusens P, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in anti-TNF-naïve patients and those previously exposed to anti-TNF therapy: 52-week results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67(Suppl. 10).
19. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)

Гайдукова И.З.¹, Ребров А.П.¹, Оттева Э.Н.², Бадюкин В.В.³, Бочкова А.Г.⁴, Бугрова О.В.⁵, Годзенко А.А.³, Дубиков А.А.⁶, Дубинина Т.В.⁷, Иванова О.Н.⁸, Коротаева Т.В.⁷, Лапшина С.А.⁹, Несмеянова О.Б.¹⁰, Никишина И.П.⁷, Раскина Т.А.¹¹, Румянцева О.А.⁷, Смирнов А.В.⁷, Ситало А.В.¹², Эрдес Ш.Ф.⁷

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия послепломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴«Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁵ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; ⁷ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ⁸БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ¹⁰БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹²МРОБОО «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия ¹410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ³125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ⁴140300 Московская обл., Егорьевск,

Представлен проект рекомендаций, разработанных группой экспертов по изучению спондилоартритов (ЭкСПА) по поручению Ассоциации ревматологов России. Рекомендации включают основные положения по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальных спондилоартритах, включая анкилозирующий спондилит, содержат указания по длительности их применения, описывают возможную тактику ведения пациентов в наиболее частых клинических ситуациях и предпочтительный алгоритм оценки эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальные спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность терапии; ремиссия; безопасность терапии.

Для ссылки: Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, INCLUDING ANKYLOSING SPONDYLITIS, MONITORING THEIR EFFICACY AND SAFETY (DRAFT GUIDELINES OF THE EXPERT SPONDYLOARTHRITIS DIAGNOSIS AND TREATMENT GROUP)
Gaidukova I.Z.¹, Rebrov A.P.¹, Otteva E.N.², Badokin V.V.³, Bochkova A.G.⁴, Bugrova O.V.⁵, Godzenko A.A.³, Dubikov A.A.⁶, Dubinina T.V.⁷, Ivanova O.N.⁸, Korotaeva T.V.⁷, Lapshina S.A.⁹, Nesmeyanova O.B.¹⁰, Nikishina I.P.⁷, Raskina T.A.¹¹, Rumyantseva O.A.⁷, Smirnov A.V.⁷, Sitalo A.V.¹², Erdes Sh.F.⁷

The paper gives the draft guidelines elaborated by the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group by order of the Association of Rheumatologists of Russia. The guidelines include the essentials of how to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritides, including ankylosing spondylitis, contain instructions for how long they should be administered, and describe possible patient management tactics in the most common clinical situations and a preferential algorithm for evaluating the efficiency and safety of treatment.

Key words: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficiency of therapy; remission; safety of therapy.

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):67-74.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74>

Введение

Спондилоартриты (СПА; М46.8) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. В эту группу входят анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева), нерентгено-

логический аксиальный СПА (аксСПА), псориатический артрит, реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), и недифференцированный СПА [1]. В настоящее время в терапии многих заболеваний, в том числе и СПА, доминирующей стратегией является лечение до достижения цели

ул. Рязанская, 50; ⁴460000 Оренбург, ул. Советская, 6; ⁵690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; ⁶115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁷394066 Воронеж, Московский проспект, 151; ⁸420012 Казань, ул. Булгера, 49; ⁹454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁰650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ¹¹107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Agat Medical Center, Egoryevsk, Moscow Region, Russia; ⁵Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ⁶Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; ⁷V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁸Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; ¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ¹²Society of Mutual Assistance in Bechterew's Disease, Moscow, Russia ¹112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ²9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; ³2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ⁴50, Ryazanskaya St., Egoryevsk, Moscow Region 140300; ⁵6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; ⁶2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; ⁷34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁸151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ⁹49, Butlerov St., Kazan 420012; ¹⁰70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ¹¹22а, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ¹²9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes; 123456_57@mail.ru

Поступила 02.02.16

[2–4]. Этой целью при СпА является ремиссия или низкая активность заболевания (при невозможности достижения ремиссии). При аксСпА индуцировать и поддерживать у пациента ремиссию способны всего несколько классов лекарственных препаратов [5–10]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из таких классов. Согласно современным рекомендациям, НПВП при аксСпА следует применять длительно, в максимальных терапевтических дозировках [5–13]. В связи с этим важным аспектом становится обеспечение безопасности лечения.

Имеется достаточно данных, указывающих на то, что НПВП при аксСпА следует применять иначе, чем при других заболеваниях, сопровождающихся мышечно-скелетной болью [5–11]. В то же время рекомендации, прописывающие оптимальные алгоритмы назначения НПВП при аксСпА, отсутствуют. Как следствие, НПВП большим аксСпА назначают согласно общим рекомендациям (минимальными курсами в минимально эффективной дозировке), что снижает эффективность лечения и может приводить к длительно персистирующей активности болезни, нарастающей функциональной недостаточности и потере пациентом трудоспособности. Нерациональное назначение этих препаратов может быть причиной необоснованной замены потенциально эффективного (клинически и экономически) лечения НПВП на более дорогостоящие средства. Таким образом, в настоящий момент существует клинически и экономически обоснованная необходимость в разработке отдельных рекомендаций по применению НПВП у больных аксСпА, включающих алгоритмы оценки эффективности и безопасности проводимого лечения.

Первым этапом разработки настоящих рекомендаций явился поиск литературы в системах PubMed, MedLine, Elibrary, а также изучение обзоров Кокрейновской базы с анализом данных по эффективности и безопасности применения НПВП у больных аксСпА, выполненный тремя членами группы ЭкСпА. В качестве ключевых слов для поиска были выбраны: аксиальный спондилоартрит (axial spondyloarthritis), анкилозирующий спондилит (ankylosing spondylitis), лечение (treatment), ремиссия (remission), низкая активность заболевания (low disease activity), НПВП (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), желудочно-кишечная безопасность лечения НПВП (NSAIDs gastrointestinal), сердечно-сосудистая безопасность лечения НПВП (NSAID cardiovascular), нефротоксичность НПВП (NSAIDs renal), нежелательные реакции

(NSAIDs adverse events) (на английском языке) и их сочетания. Анализировали литературные источники, опубликованные в период с 01.01.2004 г. по 01.01.2015 г., при анализе учитывали только полнотекстовые статьи, опубликованные на русском или английском языке. Результаты обзора были доложены на заседании группы 19.02.2015 г.; обсуждены основные положения рекомендаций. Вторым этапом явилась подготовка первой версии рекомендаций, которая была рассмотрена на заседании группы 16.05.2015 г., проведено обсуждение каждого из пунктов рекомендаций, по результатам которого была разработана вторая версия рекомендаций, включающая 9 пунктов по применению НПВП и три алгоритма по оценке безопасности лечения. 16.09.2015 г. на заседании группы обсуждалась вторая версия рекомендаций, проводилось голосование, на основании которого в ряд пунктов были внесены дополнительные изменения, после чего состоялось заключительное голосование, показавшее 100% согласие экспертов по каждому из 9 пунктов, регламентирующих применение НПВП, и трем алгоритмам по оценке безопасности лечения третьей версии рекомендаций.

Проект рекомендаций по назначению НПВП больным аксСпА представлен в табл. 1.

Комментарии к п. 1 (см. табл. 1). Необходимость назначения НПВП при появлении признаков АС является доказанной [5–10].

Комментарии к п. 2 (см. табл. 1). Длительное применение НПВП при АС предпочтительнее коротких курсов, поскольку эти препараты способны предотвращать структурные изменения [5–9, 12, 13].

Лечение НПВП следует проводить до достижения клинической (согласно индексу ASDAS) и лабораторной ремиссии [2–4, 14–16]. Желательно достижение ремиссии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), под которой понимают полное исчезновение острых воспалительных изменений в позвоночнике, крестцово-подвздошных и тазобедренных суставах (при наличии коксита). Для достижения клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии может потребоваться длительный прием НПВП (≥ 24 нед) [17–22].

Первичная оценка эффективности лечения должна выполняться через 2 нед от его начала, затем – 1 раз в 4 нед до достижения ремиссии или низкой активности заболевания [16]. После достижения клинико-лабораторной ремиссии пациент нуждается в наблюдении 1 раз в 3 мес в течение года, после чего при отсутствии ухудшения возможно наблюдение 1 раз в 6–12 мес.

Таблица 1 Проект рекомендаций по назначению НПВП больным аксСпА (основные положения)

Рекомендация	Уровень доказательности
1. НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов с АС	B
2. Пациентам с АС показано длительное применение НПВП	C
3. Постоянный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием факторов риска прогрессирования заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение частоты приема НПВП или отмена препарата возможны после достижения ремиссии по данным клинического, лабораторного исследования и МРТ	D
4. Отсутствие факторов риска прогрессирования заболевания и/или наличие полного анкилоза позвоночника является показанием к назначению НПВП в режиме «по требованию»	D
5. Не показано преимущество какого-либо НПВП	A
6. Неэффективность или неполная эффективность первого НПВП является показанием к замене его на другой препарат из группы НПВП. Абсолютно противопоказано одновременное использование двух и более НПВП	D
7. При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости могут использоваться анальгетики	D
8. Назначение синтетических или генно-инженерных биологических препаратов не является основанием для отмены НПВП	D
9. Назначение НПВП пациентам со СпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита), проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	D

Достижение МРТ-ремиссии контролируется не чаще 1 раза в 6 мес и является необязательным при отсутствии изменений при начале лечения. Отсутствие рентгенографического прогрессирования контролируется не чаще 1 раза в 2 года. МРТ и рентгенологическое обследование может выполняться ранее указанных сроков при изменении характера боли, появлении клинических или лабораторных признаков, свидетельствующих о возможном изменении течения заболевания (увеличение тяжести болезни, присоединение инфекций, переломы и др.).

Через 2 нед от начала лечения необходимо оценить степень уменьшения индексов активности АС BASDAI (the Bath Ankylosing Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и отдельных их составляющих [23, 24]. Отдельно следует оценивать по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) боль в спине в течение дня и ночную боль, продолжительность скованности в позвоночнике, механическую боль (боль

при движении). Следует оценить динамику уровня С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При наличии периферического артрита выполняется счет припухших суставов из 44, при наличии энтезитов выполняется счет энтезитов с применением индекса MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), при наличии дактилитов учитывается число пальцев с признаками дактилита [25] (рис. 1).

Если терапия не обеспечивает уменьшения ночной боли и боли в спине в течение дня на два пункта и более по ЧРШ, то при отсутствии положительной динамики лабораторных показателей необходимо заменить НПВП на другой препарат из этой группы.

При улучшении клинических показателей воспалительной активности (ночная боль, скованность, число припухших суставов, число болезненных энтезисов, число дактилитов и др.) и/или выраженном снижении лабораторных показателей рекомендовано продолжить лечение без смены препарата.

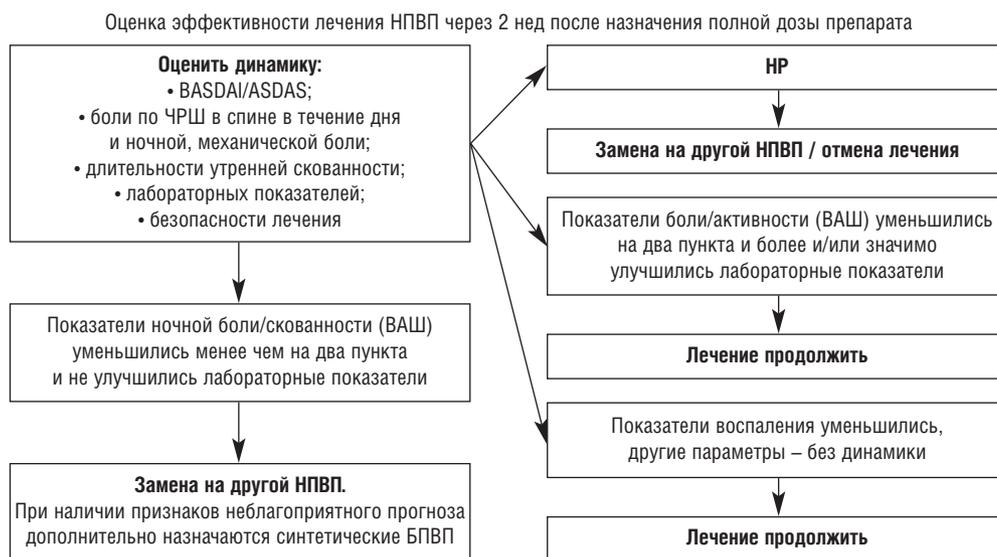


Рис. 1. Алгоритм оценки эффективности лечения через 2 нед от начала приема НПВП. НП – нежелательные реакции. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Сохранение механической боли и/или локальной боли при положительной динамике клинических признаков воспаления и лабораторных показателей не требует обязательной коррекции лечения в данной временной точке. При интенсивной боли возможно дополнительное назначение парацетамола.

Через 4 нед от начала приема НПВП и далее раз в месяц до достижения ремиссии/низкой активности алгоритм обследования включает процедуры, проводимые через 2 нед. Сохранение механической боли и/или локальной боли *после 4 нед лечения* при сохраняющейся положительной динамике клинических признаков воспаления и лабораторных показателей требует выполнения *дополнительного обследования* с целью поиска причины боли (рис. 2).

Достижение клинко-лабораторной ремиссии (ASDAS <1,3) при отсутствии полного разрешения отека костного мозга по данным МРТ не требует усиления терапии путем присоединения синтетических БПВП, а свидетельствует о необходимости продолжения проводимой терапии, несмотря на отсутствие боли, скованности и изменения острофазовых показателей воспаления. Прогрессирование острых изменений (отек костного мозга) по данным МРТ требует рассмотрения возможности назначения синтетических БПВП даже при достижении клинко-лабораторной ремиссии [21].

Комментарии к п. 3 (см. табл. 1). Факторами риска прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений при АС следует считать:

- индекс активности BASDAI $\geq 4,0$ и/или значение индекса активности ASDAS, соответствующее высокой или очень высокой активности заболевания;
- выраженное (в 3 раза и более) повышение уровня СРБ и/или СОЭ;
- наличие синдесмофитов по данным визуализирующих методов исследования (рентгенография, МРТ, компьютерная томография – КТ – позвоночника);

- наличие поствоспалительных изменений позвонков (fatty lesion, backfill) по данным МРТ позвоночника, выполненной в режиме T1, особенно при одновременном наличии острых воспалительных изменений по данным МРТ позвоночника в режиме STIR.

Предикторами хорошего ответа на лечение следует считать:

- небольшую длительность заболевания (<10 лет от момента первого появления симптомов) [19, 20];
- индекс BASDAI $\leq 4,0$ и/или значение индекса ASDAS, соответствующее умеренной или низкой активности заболевания [19, 20];
- снижение уровня СРБ и/или СОЭ в течение первого месяца лечения НПВП в анамнезе и/или в течение первых 2 нед настоящего лечения [19, 20];
- разрешение воспалительных изменений позвоночника по данным МРТ без формирования поствоспалительных изменений (fatty lesion, backfill) [21, 22];
- отсутствие структурных повреждений позвоночника [19–22].

Комментарий к п. 4 (см. табл. 1). Появились данные, свидетельствующие о клинической эффективности приема НПВП по требованию, а также об одинаковой эффективности постоянного приема и приема по требованию в лечении острых и предотвращении структурных изменений позвоночника при АС [26].

Комментарий к п. 5 (см. табл. 1). Все НПВП имеют приблизительно одинаковую эффективность на уровне популяции и отличаются спектром НР. На уровне отдельного индивидуума эффективность НПВП может различаться [5–9].

Комментарий к п. 6 (см. табл. 1). Эффективность НПВП оценивается при смене как минимум двух препаратов, после чего при неэффективности следует назначить синтетический БПВП или генно-инженерный биологический препарат.



Рис. 2. Алгоритм оценки эффективности лечения через 4 нед от начала приема НПВП. * – по сравнению с исходными

При наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к лечению синтетического БПВП или генно-инженерного биологического препарата в более ранние сроки.

Понятия «ответивший»/«не ответивший на лечение», «ремиссия/обострение» для АС окончательно не определены [16]. Возможный алгоритм определения ответа на терапию рассмотрен нами в комментарии к пункту 2.

Таблица 2 Алгоритм мониторинга безопасности длительного применения НПВП при аксСпА

А. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны ЖКТ

I. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий перед началом лечения

Оценить риск на основе валидированных шкал развития значимых событий со стороны ЖКТ (кровотечение, перфорация) [13, 26–29].

Выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

При наличии изменений слизистой оболочки / отягощенного анамнеза по желудочно-кишечным заболеваниям – определение носительства *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [30–32].

При наличии эрозивных/язвенных изменений слизистой оболочки / носительства *H. pylori* – отсрочить начало лечения до восстановления слизистой оболочки / эрадикации инфекции [29–31].

Исследовать функцию печени: содержание аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.

По показаниям выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, при необходимости – КТ, МРТ.

По показаниям исследовать маркеры вирусных гепатитов В и С.

II. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрения на поражение ЖКТ

Выполнять ЭГДС – 1 раз в год.

Выполнить общий анализ крови (ОАК), определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП – через 2 нед, затем – 1 раз в 4 нед до 3 мес, далее – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости через год лечения – 1 раз в 6 мес.

III. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий в процессе лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ЖКТ/подозрении на поражение ЖКТ

Повторно оценить риск значимых событий со стороны ЖКТ по шкалам.

Выполнить ЭГДС. При подозрении на наличие энтеропатии – капсульная гастроэнтероскопия, при подозрении на патологию нижних отделов ЖКТ – консультация проктолога, ирриго-, колоноскопия.

При выявлении изменений слизистой оболочки – повторное определение носительства *H. pylori*.

При наличии эрозивных/язвенных изменений слизистой оболочки / носительства *H. pylori* – прервать лечение до восстановления целостности слизистой оболочки / эрадикации инфекции.

Выполнить ОАК, определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП в сыворотке крови.

По показаниям выполнить УЗИ органов брюшной полости, при необходимости – КТ, МРТ.

В. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны ССС

I. Оценка риска сердечно-сосудистых событий перед началом лечения НПВП

Оценить сердечно-сосудистый риск по шкалам Score, Фрамингемской и другим валидированным шкалам [32, 33].

Контроль артериального давления (АД) в офисе и домашних условиях в течение 3 дней, при выявлении гипертензии – консультация терапевта/кардиолога, коррекция лечения с учетом будущей терапии НПВП: минимизировать прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и других плохо совместимых с НПВП препаратов.

Выполнить электрокардиографию (ЭКГ), по показаниям (отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, высокий риск сердечно-сосудистых событий) – консультация терапевта/кардиолога, доплер-эхокардиография (ЭхоКГ), коронарография и др.

II. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ССС/отсутствии подозрений на ее поражение

Выполнять ЭКГ – 1 раз в год.

Контроль АД – в первые 2 нед лечения с коррекцией гипотензивной терапии при необходимости.

III. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ССС / наличии подозрения на патологию ССС

Повторно оценить сердечно-сосудистый риск по шкалам.

Выполнить ЭКГ.

При наличии показаний – консультация терапевта/кардиолога, дообследование.

С. Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны МВС

I. Перед началом лечения

Выполнить общий анализ мочи (ОАМ), определить уровень мочевины и креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уточнить стадию хронической болезни почек при ее наличии [34, 35].

По показаниям (отягощенный анамнез, высокий риск патологии почек) – консультация терапевта/нефролога, УЗИ почек и необходимое дополнительное обследование с целью уточнения патологии почек и степени ее тяжести.

II. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны МВС / отсутствии подозрений на ее поражение

Выполнять ОАМ через 2 нед после начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц в первые 3 мес, после этого – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.

Контроль уровня мочевины, креатинина сыворотки крови через 2 нед после начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц в первые 3 мес, затем – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.

Контроль АД в первые 2 нед лечения с коррекцией антигипертензивной терапии при необходимости.

III. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны МВС / наличии подозрения на ее поражение

Повторно оценить функцию почек (уровень мочевины, креатинина, СКФ).

Выполнить ОАМ.

При наличии показаний – консультация нефролога для дополнительного обследования и решения вопроса о необходимости выполнения биопсии почек.

Примечание. В таблице приведены оптимальные сроки для выполнения процедур. В конкретной клинической ситуации данные сроки следует изменить, исходя из интересов безопасности конкретного пациента.

Проект рекомендаций по мониторингу безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальном спондилоартрите

Назначению долгосрочной терапии с применением НПВП должно предшествовать информирование пациента об ожидаемой пользе и преимуществах долгосрочного лечения и связанных с ним рисках. Также пациент должен быть информирован о возможных последствиях отсутствия лечения и альтернативных вариантах терапии. Желательно подписание формы, в которой будет письменно подтвержден факт понимания пациентом пользы и рисков предполагаемой терапии и последствий неадекватной терапии. Как активный участник процесса лечения пациент должен понимать, что несет персональную ответственность за своевременность выполнения процедур, рекомендованных врачом.

Мониторинг безопасности лечения должен начинаться с оценки риска НР до начала терапии. После начала лечения предполагается регулярный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления НР, их устранения или уменьшения (при невозможности устранения). Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой (ССС) и мочевыделительной систем (МВС) представлен в табл. 2.

Представленные выше рекомендации являются синтезом данных литературы по применению и безопасности НПВП у больных СпА и мнения экспертов по данному вопросу. Достоинством настоящих рекомендаций является наличие в них алгоритмов оценки эффективности и безопасности лечения НПВП при СпА. Рекомендации по оценке эффективности НПВП должны способствовать улучшению качества лечения пациентов за счет уменьшения числа необоснованно ранней или поздней коррекции терапии. Стандартизация процедуры оценки эффективности лечения может уменьшить ее субъективность, обеспечить преемственность в наблюдении за больным разными врачами и возможность качественного статистического анализа получаемых данных.

Наиболее спорным пунктом рекомендаций оказался вопрос частоты мониторинга возможных НР. С учетом того, что в настоящий момент имеется достаточно данных, свидетельствующих об уменьшении риска развития НР по мере увеличения длительности приема НПВП, было решено, что контроль наиболее часто должен проводиться в первые недели и месяцы лечения с последующим уменьшением частоты мониторинга безопасности при условии хорошей переносимости лечения [13, 26–31, 35, 36]. Авторы считают, что частый монито-

ринг, проводимый в постоянном режиме, нецелесообразен из-за возможного снижения приверженности пациента предписанным процедурам и не обоснован экономически [37, 38].

Еще одним обсуждаемым вопросом являлся выбор набора инструментов для оценки рисков терапии. Известно, что при ревматических заболеваниях имеется повышенный риск развития осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек, в том числе и вне зависимости от получаемого лечения [39–47]. Существующие на данный момент шкалы не способны учитывать вклад воспаления в повышение соответствующих рисков. Работоспособность специальных шкал (шкала Рейнольдса, модифицированная SCORE и др.), нуждается в дополнительной апробации перед внедрением в широкую практику. В связи с этим до разработки и широкой апробации специальных шкал для оценки исходных рисков мы рекомендуем пользоваться шкалами, предлагаемыми для всех лиц популяции (SCORE, Фрамингемская шкала и др.).

При оценке возможных инструментов определения рисков особо обсуждалась необходимость выполнения ЭГДС перед началом лечения. Положительное решение было принято с учетом данных о высокой частоте бессимптомного поражения слизистых оболочек ЖКТ и большой встречаемости НР со стороны ЖКТ при лечении НПВП [35, 41].

Несмотря на наличие некоторых спорных моментов, в результате обсуждения по представленным пунктам было достигнуто согласие экспертов, и применение алгоритма мониторинга безопасности может быть внедрено в клиническую практику. Мониторинг должен повысить безопасность лечения НПВП за счет своевременного выявления НР, а своевременная коррекция осложнений терапии — способствовать уменьшению числа случаев необоснованной отмены лечения.

В настоящей публикации представлены первые рекомендации по назначению НПВП больным акСпА. По мере накопления новых данных они будут совершенствоваться и обновляться.

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. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
3. Miedany YE. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;10(2):87-93. doi: 10.2174/1573397110666140301000430
4. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419

5. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. *J Rheumatol*. 2015;42(4):654-64. doi: 10.3899/jrheum.141000
6. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
7. Ward MM. Update on the American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network/Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):739-40. doi: 10.1007/s10067-014-2660-9
8. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14. doi: 10.1016/j.jbspin
9. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
10. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1388-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes066
11. Kim H, Lee J, Ahnet JK, et al. Predictive factors of radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med*. 2015;30(3):391-7. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.391
12. Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Эффективность и безопасность различных режимов назначения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):77-82 [Gaydukova IZ, Rebrov AP. Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(3):77-82 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587377-82
13. Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив*. 2014;86(11):123-7 [Karateev AE, Erdes ShF. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in case of ankylosing spondylitis: Long and persistently! *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):123-7 (In Russ.)].
14. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):807-18. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.005
15. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i93-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200798
16. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(8):935-46. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
17. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):42-7 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(2):42-7 (In Russ.)].
18. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1278-88. doi: 10.1136/ard.2011.150680
19. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465
20. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
21. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033
22. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009;36(5):997-1002. doi: 10.3899/jrheum.080871
23. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
24. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
25. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127
26. Inman WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: assessment of risks. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1987;8(1):71-85.
27. Russell RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:S14-8.
28. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(10):1051-61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x
29. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(2):197-208. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
30. Russell RI. Helicobacter pylori eradication may reduce the risk of gastroduodenal lesions in chronic NSAID users. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29(5):465-9.
31. McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-7. doi: 10.3109/00365529109098230
32. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;122(12):e584-e636. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001

33. Orford JL, Sesso HD, Stedman MA, et al. Comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):95-100. doi: 10.1067/mhj.2002.123317
34. Definition of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62. doi: 10.1038/kisup.2012.64
35. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;(3):11-6 [Karateev AE, Uspenskii YuP, Pakhomova IG, et al. Receiving NSAIDs and pathology of the esophagus: association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), the incidence of and risk factors for erosive esophagitis. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2008;(3):11-6 (In Russ.)].
36. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
37. Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Апаркина АВ и др. Приверженность к лечению и эффективность терапии при разных режимах мониторинга активности у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Клиническая медицина. 2014;92(10):60-5 [Gaidukova IZ, Akulova AI, Aparkina AV, et al. Adherence to treatment and the effectiveness of treatment with different modes of activity monitoring in patients with axial spondyloarthritis. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2014;92(10):60-5 (In Russ.)].
38. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006;10(38):iii-iv, xi-xiii, 1-183.
39. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515280. doi: 10.1155/2015/515280
40. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 9;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
41. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res*. 2015 Dec 29;104:108-14. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.026 [Epub ahead of print].
42. Rosen E, Tsesis I, Vered M. U.S. Food and Drug Administration (FDA) strengthens warning that non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause myocardial infarctions or strokes: the dentist's perspective. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2015 Oct;32(4):6-10, 25. Hebrew
43. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: nationwide longitudinal cohort study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
44. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0122899. doi: 10.1371/journal.pone.0122899
45. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956
46. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086
47. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747

Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит

Лапшина С.А.¹, Дубинина Т.В.², Бадюкин В.В.³, Бочкова А.Г.⁴,
Бугрова О.В.⁵, Гайдукова И.З.⁶, Годзенко А.А.³, Дубиков А.А.⁷, Иванова О.Н.⁸,
Коротаева Т.В.², Несмеянова О.Б.⁹, Никишина И.П.², Оттева Э.Н.¹⁰, Раскина Т.А.¹¹,
Ребров А.П.⁶, Румянцева О.А.², Ситало А.В.¹², Смирнов А.В.², Эрдес Ш.Ф.²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁵ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁷ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; ⁸БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹⁰ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия
¹420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; ²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ⁴140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ⁵460000 Оренбург, ул. Советская, 6; ⁶410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁷690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; ⁸394066 Воронеж, Московский проспект,

Представлен обзор рекомендаций по использованию ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит. Приведены данные об эффективности иФНО α у пациентов с нерентгенологическим аксСпА. На основании международных и отечественных рекомендаций сформулированы показания к назначению данной терапии, критерии оценки ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-79.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α INHIBITORS IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, INCLUDING ANKYLOSING SPONDYLITIS

Lapshina S.A.¹, Dubinina T.V.², Badokin V.V.³, Bochkova A.G.⁴, Bugrova O.V.⁵, Gaidukova I.Z.⁶,
Godzenko A.A.³, Dubikov A.A.⁷, Ivanova O.N.⁸, Korotaeva T.V.², Nesmeyanova O.B.⁹, Nikishina I.P.²,
Otteva E.N.¹⁰, Raskina T.A.¹¹, Rebrov A.P.⁶, Rummyantseva O.A.², Sitalo A.V.¹², Smirnov A.V.², Erdes Sh.F.²

The paper provides guidelines for the use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in the treatment of patients with axial spondyloarthritis (axSpA), including ankylosing spondylitis. It gives data on the efficacy of TNF- α inhibitors in patients with non-radiographic axSpA. By using international and Russian guidelines, the authors lay down indications for this therapy and criteria for evaluation of its efficiency and safety.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors; efficacy; safety.

For reference: Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):75-79.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся в основном ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования, как правило, КПС [1, 2].

Возможности терапии АС в настоящее время существенно расширились. Появившийся за последние полтора десятилетия новый класс лекарственных средств — ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — обеспечивают быстрое клиническое улучшение и положительное влияние на качество жизни при СпА [2–6]. Кроме того, имеются данные, что при длительном их применении замедляется прогрессирование болезни [7].

Первое сообщение о клинической эффективности иФНО α при СпА опубликовано

в 2000 г. Эти данные были получены в пилотном исследовании небольшой группы пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) [8]. Позже результаты были подтверждены и в проспективных контролируемых исследованиях [9, 10]. В 2001 г. появились данные об эффективности этанерцепта (ЭТЦ) [11], в 2004 г. — адалимумаба (АДА), в 2008 г. — голимумаба (ГЛМ) [12] и в 2013 г. — цертолизумаба пэгولا (ЦЗП) [13].

На основании проведенных исследований в 2003 г. были созданы первые рекомендации по использованию иФНО α при АС [14]. В дальнейшем под эгидой Международной экспертной группы по изучению спондилоартритов (ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society) они систематически обновлялись. В 2011 г. появились расширенные рекомендации по применению иФНО α у пациентов с аксиальным СпА (аксСпА) [15], а летом 2013 г. были опубликованы рекомендации по лечению СпА до достижения цели [16].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, иФНО α должны назначаться пациенту с диагнозом АС, установленным на основании модифицированных Нью-

151; *454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; **680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; **650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; **107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; Kazan, Russia; **V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; *Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; *Agat Medical Center, Egorievsk, Moscow Region, Russia; *Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; **V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; **Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; *Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; **Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; **Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; **Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; **Society of Mutual Assistance in Bechterew's Disease, Moscow, Russia **49, Butlerov St., Kazan 420012; **34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; **2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; **50, Ryazanskaya St., Egorievsk, Moscow Region 140300; **6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; **112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; **2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; **151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; **70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; **9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; **22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; **9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Contact: Tatiana Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 16.02.16

Йоркских критериев, или больным аксСпА, соответствующим критериям ASAS 2009 г. [17]. При этом должна присутствовать высокая активность заболевания: BASDAI $\geq 4,0$ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) или ASDAS $> 2,1$ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), сохраняющаяся несмотря на стандартную терапию – не менее двух последовательно назначенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применявшихся в полной дозе в общей сложности в течение минимум 4 нед при аксиальном варианте болезни, а при периферическом (наличие артритов) – НПВП в сочетании с сульфасалазином и локальным введением глюкокортикоидов (ГК). Отдельно учитывается положительное мнение эксперта [15]. Для объективной оценки активности заболевания все чаще используется индекс ASDAS как интегральный показатель, включающий не только клинические, но и лабораторные параметры [18]. Алгоритм назначения иФНО α представлен на рисунке.

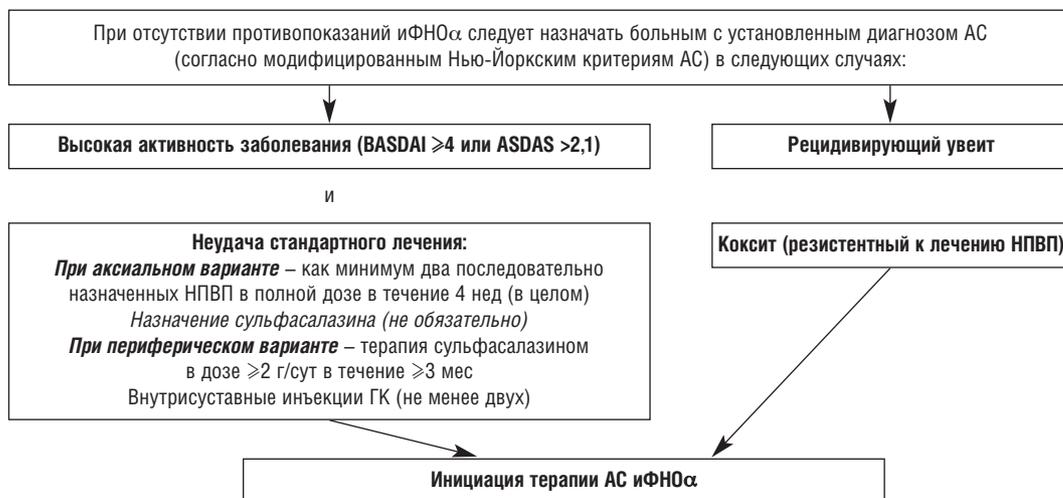
Следует обратить внимание на то, что, согласно мнению российских экспертов, назначать иФНО α при АС можно не только при высокой активности болезни, но и пациентам без признаков активности со стороны опорно-двигательного аппарата при наличии у них таких факторов неблагоприятного прогноза, как рецидивирующий передний увеит, который не поддается стандартной терапии, или прогрессирующий коксит.

Хотя прямых сравнительных исследований по эффективности разных иФНО α при АС не проводилось, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) на разных стадиях заболевания [19–22]. Имеются данные об улучшении

функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника. Было показано, что иФНО α хорошо подавляют внутрикостное воспаление, выявляемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ) на ранних стадиях [22–26].

Доказано, что на ранних стадиях СпА эффективность иФНО α существенно выше [27]. При этом предикторами хорошего ответа на препараты данной группы являются: молодой возраст, малая длительность заболевания, низкий уровень функциональной недостаточности, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и/или СОЭ, HLA-B27-позитивность и наличие признаков активного воспаления по данным МРТ [27, 28]. В то же время, согласно ранее проведенным исследованиям, именно состояние пациентов с активным воспалением (остеитом) по данным МРТ, положительных по HLA-B27 и имеющих высокие уровни СРБ, с большей вероятностью будет прогрессировать до рентгенологически значимой стадии сакроилиита [29–32], т. е. до АС. Существует мнение, что таких пациентов с типичной клинической симптоматикой СпА, не имеющих достоверных рентгенологических признаков сакроилиита, но с характерными для СпА изменениями КПС на МРТ в режиме T2-FatSat/STIR можно расценивать как пациентов с ранним АС [33]. Согласно другой точке зрения, они классифицируются как больные с нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА) [17]. Несмотря на некоторые различия в терминологии, все исследователи признают необходимость назначения таким пациентам иФНО α при недостаточной эффективности или плохой переносимости стандартного лечения, сохранении высокой клинико-лабораторной активности, наличии факторов неблагоприятного прогноза и высокой вероятности прогрессирования заболевания [28].

В настоящее время в России при АС разрешены к применению ИНФ (5 мг/кг массы



Алгоритм назначения иФНО α при АС

тела по стандартной схеме: 0, 2, 6-я недели, далее 1 раз в 8 нед), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед), ЭТЦ (50 мг 1 раз в неделю или 25 мг 2 раза в неделю), ГЛМ (50 мг 1 раз в месяц), ЦЗП (200 мг 1 раз в 2 нед или 400 мг 1 раз в месяц).

В случае инициации терапии иФНО α у пациентов с акс-СПА, в том числе с нр-аксСПА, препаратами выбора по зарегистрированным показаниям являются ЦЗП, ЭТЦ и ГЛМ.

При достижении клинического эффекта (низкой активности или клинической ремиссии) не рекомендуется сразу снижать дозу, увеличивать интервал между введениями препарата или отменять его. Пациент не менее 3 мес должен получать прежнюю дозу иФНО α по стандартной схеме введения, и только затем, в зависимости от клинической ситуации, может появиться возможность постепенно увеличивать интервалы. Описан успешный опыт увеличения интервалов введения ЭТЦ, ИНФ, АДА без потери эффективности у большинства пациентов [33–35]. При этом вероятность сохранения достигнутого результата выше при наличии небольшой продолжительности болезни, высокой активности до начала терапии с быстрым ее снижением в первые 3 мес, отсутствия внескелетных проявлений [36].

Следует подчеркнуть, что при достижении клинической ремиссии на фоне лечения иФНО α не рекомендуется полностью отменять НПВП, поскольку их влияние на прогрессирование АС проявляется только при непрерывном приеме и не зависит от активности болезни [25, 37].

Показано, что иФНО α практически не влияют на рентгенологическое прогрессирование (образование новой кости) заболевания в течение первых 2–4 лет терапии. Однако результаты более поздних исследований демонстрируют, что при их длительном использовании (свыше 4 лет) процесс формирования синдесмофитов существенно замедляется. Таким образом, торможение прогрессирования болезни отмечается только после длительного и непрерывного применения иФНО α [7, 22, 38, 39].

Ряд работ позволяет предполагать, что назначение иФНО α на ранних стадиях, когда еще не сформировались хронические очаги воспаления, вероятно, предотвращает развитие структурных изменений и рост синдесмофитов. В настоящее время появились данные о сохранении безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним СПА после длительного курса этой терапии [38, 40, 41].

Имеются некоторые различия в эффективности между разными иФНО α по влиянию на внескелетные проявления АС, которые необходимо учитывать при их выборе. При воспалительных заболеваниях кишечника необходимо использовать только моноклональные антитела (ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП), а при увеите их эффективность несколько выше, чем у растворимых рецепторов (ЭТЦ). Однако при невозможности применения моноклональных антител к ФНО α у больных АС с увеитом ЭТЦ может быть адекватной заменой [20, 21, 42–44]. В то же время при высоком риске активации туберкулезной инфекции назначение растворимых рецепторов более целесообразно.

Мониторинг безопасности терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α

Перед началом и на фоне лечения иФНО α больные должны регулярно проходить обследование, в ходе которого следует исключить развитие активного туберкулеза и оценить динамику состояния латентной туберкулезной инфекции. Для этого в плановом порядке не реже 1 раза

в 6 мес необходимо проводить скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ), и/или проба на высвобождение интерферона γ *in vitro* (QuantiFERON ® -TBGold), и/или кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест ®). Наблюдение у фтизиатра больным следует продолжать еще в течение 6 мес после завершения терапии иФНО α .

Терапия иФНО α у носителей вируса гепатита С (HCV) и особенно вируса гепатита В (HBV) должна проводиться с особой осторожностью и под тщательным лабораторным контролем. Риск реактивации инфекции можно снизить, если перед назначением терапии и на всем ее протяжении мониторировать вирусную нагрузку, уровень печеночных ферментов (не реже 1 раза в 3 мес). При необходимости лечение иФНО α проводится после предварительной антивирусной терапии, которая назначается гепатологом либо инфекционистом, или на фоне такого лечения.

Лечение иФНО α у пациентов с застойной сердечной недостаточностью может приводить к ее декомпенсации, поэтому применение иФНО α у таких больных должно проводиться с особой осторожностью и соответствовать следующим принципам:

- больным с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II класс по NYHA) необходимо провести эхокардиографическое исследование;
- пациенты с нормальной фракцией выброса (>50%) могут получать терапию с тщательным мониторингом клинических проявлений;
- у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью терапию следует прервать;
- нельзя назначать иФНО α пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Оценка эффективности терапии

Лечение иФНО α считается эффективным если через 12 нед после его начала BASDAI снижается на 50% или не менее чем на 2 балла, ASDAS уменьшается более чем на 1,1. Если в течение этого периода пациент не достигает 20% улучшения по BASDAI, его следует перевести на другой иФНО α . При этом эффективность второго иФНО α будет выше, если первый отменен из-за потери эффективности, а не вследствие первичной неэффективности [45].

Одной из причин неэффективности иФНО α может являться иммуногенность этих препаратов. Химерные препараты обладают большей способностью индуцировать иммунный ответ, чем полностью человеческие иФНО α . Само по себе наличие антител к препарату не коррелирует с уменьшением эффективности лечения. Так, частота выявления антител к ИНФ колеблется от 12 до 44%, к АДА – от 1 до 87%, к ЭТЦ – от 0 до 18% без видимого влияния на их эффективность или частоту развития неблагоприятных реакций. В то же время продемонстрировано, что высокий уровень антител к ИНФ и АДА ассоциируется с меньшей их эффективностью [46–48]. В настоящее время появились работы, в которых применение метотрексата и, в меньшей степени, сульфасалазина при СПА позволяло снизить уровень антител и иммуногенность препаратов [48], увеличить длительность эффективной терапии. В целом при развитии вторичной неэффективности иФНО α предпочтительно переводить пациента на препарат из этой группы, но с другим механизмом действия.

Выводы

- Терапия иФНО α должна быть назначена при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на стандартную терапию НПВП при аксиальном варианте (изолированное поражение аксиального скелета) и на лечение сульфасалазином и локальную терапию при наличии периферического артрита (*уровень доказательности В*).
- Эффективность всех иФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП) по отношению к основным проявлениям болезни (спондилит, артрит, энтезит) практически одинакова (*уровень доказательности А*).
- При аксиальном варианте АС не обязательно применение синтетических БПВП перед назначением иФНО α и одновременно с ним (*уровень доказательности С*).
- При назначении иФНО α следует учитывать наличие внепозвоночных и внескелетных проявлений, вероятность развития неблагоприятных реакций и предпочтительный способ введения препарата. Так, при увеите моноклональные антитела более эффективны, чем растворимые рецепторы. В то же время при невозможности применения моноклональных антител к ФНО α у больных АС с увеитом растворимые рецепторы могут быть адекватной заменой. При воспалительных заболеваниях кишечника назначение растворимых рецепторов противопоказано, тогда как при высоком риске активации туберкулезной инфекции их применение более целесообразно (*уровень доказательности В*).
- Эффективность иФНО α выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности, однако и при

развернутой и поздней стадиях заболевания они часто дают хороший клинический эффект (ИНФ, АДА, ЭТЦ, ГЛМ, ЦЗП; *уровень доказательности А*).

- При потере эффективности одного из иФНО α (вторичная неэффективность) целесообразно назначение другого иФНО α (*уровень доказательности В*).
- При достижении длительной клинической ремиссии рекомендуется не уменьшение дозы иФНО α , а увеличение интервалов между его введениями (*уровень доказательности D*).
- Данная терапия возможна только после исключения абсолютных противопоказаний (в первую очередь активного и латентного туберкулеза) и после оценки соотношения польза/риск при наличии относительных противопоказаний.
- Назначение иФНО α пациентам с аксСпА, соответствующим критериям ASAS, проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (*уровень доказательности В*).

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. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
2. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
3. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201036
4. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011 Oct;78(5):531-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023
5. Эрдес ШФ. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(Прил. 3):11-6 [Erdes ShF. The use of golimumab in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl. 3):11-6 (In Russ.)].
6. Эрдес ШФ. Этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(Прил. 4):28-34 [Erdes ShF. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl. 4): 28-34 (In Russ.)].
7. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070
8. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):428-33. doi: 10.1136/ard.59.6.428
9. Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Treatment of patients with severe ankylosing spondylitis with infliximab – a one year follow up. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2936-7. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2936::AID-ART483>3.0.CO;2-M
10. Kruithof E, van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):207-12. doi: 10.1136/ard.61.3.207
11. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2112-7. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
12. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969
13. Spadaro A, Scarno A, Carboni A, et al. Rapid effectiveness of certolizumab pegol in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Reumatismo*. 2013 Jul 24;65(3):134-7. doi: 10.4081/reumatismo.2013.134
14. Braun J, Pham T, Sieper J, et al; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):817-24. doi: 10.1136/ard.62.9.817
15. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
16. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to tar-

- get: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classic criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
 18. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Assessment of SpondyloArthritis international Society. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
 19. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 18;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
 20. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R117. doi: 10.1186/ar3054
 21. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1430-5. doi: 10.1136/ard.2009.121533
 22. Braun J, Baraliakos X, Hermann K-GA, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1107-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075
 23. Song IH, Weil A, Hermann KG, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):823-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202389
 24. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590-6. doi: 10.1136/ard.2010.139667
 25. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201
 26. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Дубинина ТВ и др. Первый опыт применения адалимумаба у больных анкилозирующим спондилитом: клиническое и МРТ-сопоставление результатов терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):67-74 [Bochkova AG, Romyantseva OA, Dubinina TV, et al. The first experience in using adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: clinical and mricomparisons of the results of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(1):67-74 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-1408.
 27. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:6973-81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
 28. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Feb;5(1):45-54. doi: 10.1177/1759720X12468658
 29. Bennett N, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024
 30. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
 31. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jul;24(4):363-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
 32. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-7 [Erdes SF, 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.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245
 33. Inman RD, Maksymowich WP for the CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:6. doi: 10.3899/jrheum.091042
 34. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
 35. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF-alpha blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Mar-Apr;33(2):174-80.
 36. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, et al. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):691-3. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.013
 37. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl. 78):S37-42.
 38. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford).* Jun 2010;49(6):1107-11. doi: 10.1093/rheumatology/keq008
 39. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Кузикянц КХ и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):16-22 [Romyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyants KK, et al. Experience with long-term infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):16-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2010-818
 40. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl. 78):S33-6.
 41. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1212-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201010
 42. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 10;16:19. doi: 10.1186/s12891-015-0489-2
 43. Эрдес ШФ. Эффективность адалимумаба при увеитах у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2012;6(1):65-8 [Erdes SF. Efficacy of adalimumab in uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(1):65-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-719
 44. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of AS. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
 45. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3
 46. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5):661-8.
 47. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
 48. Murdaca G, Spano F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375

Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье)

Старкова А.С., Эрдес Ш.Ф.

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: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 14.08.15

Анкилозирующий диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, или болезнь Форестье (БФ), – редкое невоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, связанное с обызвествлением связок и сухожилий, которое постепенно приводит к анкилозированию. В ряде случаев клиническая и рентгенологическая картина БФ сходна с таковой при анкилозирующем спондилите (АС), что требует проведения дифференциальной диагностики.

Приведено описание двух клинических случаев, демонстрирующее сложности дифференциальной диагностики БФ и АС.

Ключевые слова: анкилозирующий диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; болезнь Форестье; анкилозирующий спондилит; дифференциальная диагностика.

Для ссылки: Старкова АС, Эрдес ШФ. Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):80-82.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS (FORESTIER'S DISEASE) Starkova A.S., Erdes Sh.F.

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, or Forestier's disease (FD), is a rare non-inflammatory disease of the locomotor apparatus, which is associated with ligament and tendon ossification that gradually results in ankylosis. In a number of cases, the clinical and radiographic patterns of FD are similar to those of ankylosing spondylitis (AS), which requires a differential diagnosis.

The paper describes two clinical cases demonstrating difficulties in the differential diagnosis of FD and AS.

Key words: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; Forestier's disease; ankylosing spondylitis; differential diagnosis.

For reference: Starkova AS, Erdes ShF. Difficulties in the diagnosis of idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier's disease). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):80-82.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-80-82>

Болезнь Форестье (БФ; анкилозирующий диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; M48.1) – редкое невоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, связанное с обызвествлением связок и сухожилий, что постепенно приводит к анкилозированию [1]. Чаще страдают мужчины в возрасте старше 45 лет [2]. В большинстве случаев болезнь манифестирует с поражения грудного отдела позвоночника, чаще захватывая его центральную часть. Оссификация в основном начинается с правой стороны, что, предположительно, связано с пульсацией аорты, которая может препятствовать обызвествлению тканей слева. Затем в процесс вовлекаются поясничный и шейный отделы. Преобладают жалобы на дискомфорт и скованность в пораженной части позвоночника. Боли, зачастую умеренной или низкой интенсивности, отмечаются реже. Тугоподвижность позвоночника может иметь периодический характер и обычно наиболее выражена утром и к концу дня. Утренняя скованность может быть объяснена длительной обездвиженностью позвоночника во время сна, а вечерняя – его утомляемостью. Усиление тугоподвижности позвоночника наблюдается также после физической нагрузки или длительного пребывания в одной позе. По мере прогрессирова-

ния гиперостоза нарастает и скованность позвоночника [3].

Наряду с изменениями в позвоночнике БФ может сопровождаться болями в других сегментах, чаще в пяточных областях и локтевых суставах, реже в области таза, в коленных и плечевых суставах. Обычно боли непродолжительные, но могут становиться постоянными.

При рентгенографии различных отделов периферического скелета выявляются участки обызвествления в местах прикрепления сухожилий и связок к костям в виде шпор, бахромы, а иногда оссификация капсул суставов. По данным литературы, количество периферических гиперостозов, выявленных рентгенологически, всегда превышает число болевых зон.

По-видимому, клиническая симптоматика определяется не самими гиперостозами связок и сухожилий, а эпизодическим развитием реактивного воспаления этих структур в процессе оссификации [3].

Диагноз БФ основывается на данных рентгенографии позвоночника при выявлении грубой оссификации передней продольной связки (ППС), первоначально в грудном отделе.

При лабораторном обследовании маркеры воспалительной активности не выходят

за пределы нормы, однако часто отмечается гипергликемия. По данным В. Mazieres, БФ ассоциируется с высоким риском метаболического синдрома (отношение шансов 3,88) [4]. В ряде случаев клиническая и рентгенологическая картина БФ сходна с таковой при анкилозирующем спондилите (АС), что требует проведения дифференциальной диагностики.

Приводим два клинических случая, демонстрирующих периодически возникающие сложности дифференциальной диагностики БФ и АС.

Больной К., 53 лет, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые для уточнения диагноза с жалобами на боли в своде левой стопы, эпизоды острой боли в поясничном отделе позвоночника. Направительный диагноз – спондилоартрит неуточненный. Из анамнеза известно, что эпизоды боли в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС) с двух сторон беспокоят более 10 лет. В дебюте боль была острая, длительностью до 10–14 дней, смешанного ритма. Наблюдался по месту жительства с диагнозом остеохондроз.



Рис. 1. Рентгенограмма левой пятки больного К. Единичные кисты, сужение щелей отдельных суставов, множественные энтезопатии

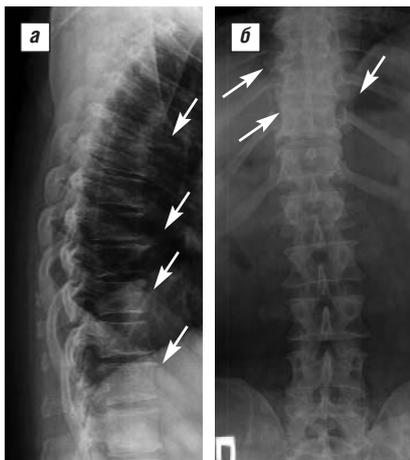


Рис. 2. Рентгенограммы грудного отдела позвоночника больного К. Кифоз выпрямлен, деформация тел позвонков по типу передних клиновидных, остеофиты. а – боковая проекция; б – прямая проекция

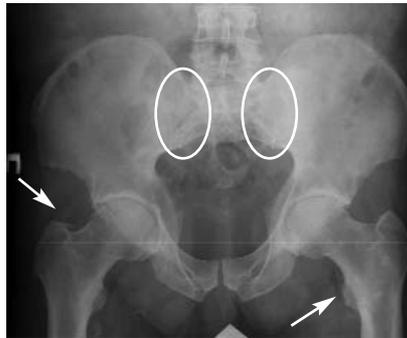


Рис. 3. Рентгенограмма таза больного К. Сакроилиит с частичным анкилозированием КПС с двух сторон, множественные энтезопатии

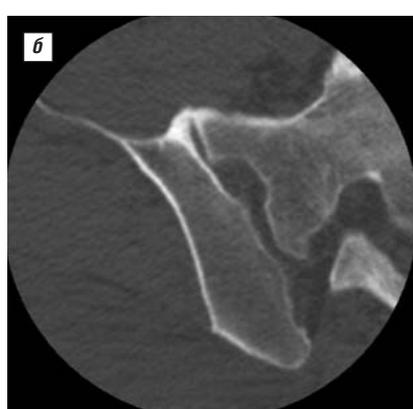


Рис. 4. Компьютерные томограммы левого (а) и правого (б) КПС больного К. Оссификация передних крестцово-подвздошных связок и отсутствие изменений в КПС



Рис. 5. Рентгенограмма таза больного Т. Нечеткость щелей, множественные энтезопатии

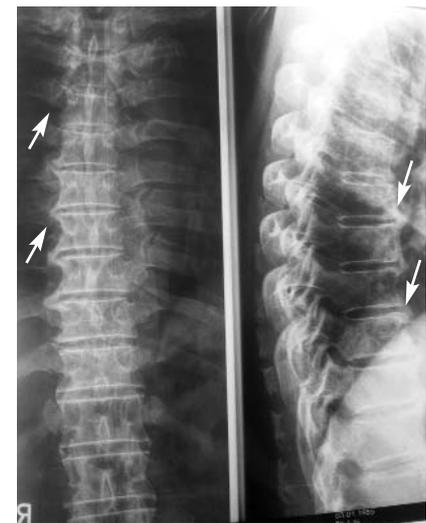


Рис. 6. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника больного Т. Множественные синдесмофиты (указаны стрелками)

Проводилась витаминотерапия, применение нестероидных противовоспалительных препаратов короткими курсами, на фоне чего через 10–14 дней боль купировалась. За последние 10 лет регулярной физической нагрузки не было. Работа сидячая. Около 5 лет назад стали беспокоить эпизоды боли в пятках, которые не сочетались с болью в спине и прекращались на фоне физиолечения (лазеротерапия, грязелечение).

При осмотре обращали на себя внимание сглаженность физиологических изгибов позвоночника, наличие припухлости над областью суставов предплюсны левой стопы без изменения окраски кожных покровов над ними. Движения во всех отделах позвоночника не ограничены. Учитывая наличие боли в спине смешанного ритма, припухлости суставов предплюсны, эпизоды боли в пятках, проводилось исключение заболевания из группы спондилоартритов. По данным лабораторных методов обследования СОЭ (по Панченкову) – 2 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 1,8 мг/л, HLA-B27 не выявлен. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови – без особенностей.

На рентгенограмме стоп от 02.12.14 выявлены единичные кисты, сужение щелей отдельных суставов и множественные энтезопатии (рис. 1). На рентгенограмме грудного отдела позвоночника в двух проекциях от 02.12.14 – кифоз выпрямлен. Деформация тел позвонков по типу передних клиновидных. Остеофиты углов Th_{VIII-IX} (рис. 2).

На рентгенограмме таза от 02.12.14 выявлен сакроилиит с частичным анкилозированием КПС с двух сторон, что соответствовало сакроилииту 3-й степени (рис. 3).

Основной сложностью в постановке диагноза было обнаружение на рентгенограмме частичного анкилоза КПС при полном отсутствии клинической картины. При этом картина сакроилиита имела свои особенности – умеренный для такой стадии сакроилиита остеосклероз.

Учитывая отсутствие жалоб на боль воспалительного ритма в позвоночнике и при наличии продвинутой стадии сакроилиита по данным рентгенографии таза, выявленные при обследовании признаки спондилеза, асимметричные остеофиты на рентгенограммах позвоночника, больному проведена компьютерная томография (КТ) КПС для дифференциальной диагностики БФ и АС. На КТ выявлена оссификация передних крестцово-подвздошных связок и отсутствие изменений в КПС (рис. 4), что позволило исключить диагноз АС и подтвердить наличие у пациента анкилозирующего гиперостоза (БФ).

Больной Т., 59 лет, обратился с жалобами на боль в поясничном и грудном отделах позвоночника, которая уменьшалась после физической нагрузки и усиливалась в покое, ограничение движений в позвоночнике. Направительный диагноз – АС неуточненный. Из анамнеза известно, что пациент с 39 лет отмечает появление эпизодов боли воспалительного ритма в поясничном и грудном отделах позвоночника, которые длились около 2 нед и самостоятельно купировались. С 52 лет боль в поясничном отделе приняла постоянный характер, а боль в грудном отделе и ограничение движений постепенно нарастали.

При осмотре обращало на себя внимание ограничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника: экскурсия грудной клетки – 3 см, симптом Шобера – 2 см.

Учитывая дебют боли в спине в 39-летнем возрасте, постепенное ее начало, улучшение после нагрузки и ухудшение в покое, боль была расценена как воспалительная согласно критериям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (ASAS), что, принимая во внимание ограничение объема движений в грудном и поясничном отделах позвоночника, свидетельствовало в пользу диагноза АС.

ЛИТЕРАТУРА

- Holton KF, Denard PJ, Yoo JU, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: The MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41(2):131-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.001
- Sham S, Rajeswari S, Tamilselvam TN, Madheshwaran M. Forestier disease. *Indian J Rheumatol.* 2014;9(2):86-7. doi: 10.1016/j.injr.2014.02.003

По данным лабораторных методов обследования: СОЭ (по Панченкову) – 9 мм/ч, СРБ – 3,4 мг/л, HLA-B27 не обнаружен. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови – без особенностей.

Изменения на рентгенограмме таза от ноября 2014 г. были расценены как подозрение на сакроилиит, также отмечались множественные энтезопатии (рис. 5), что, учитывая длительность заболевания свыше 20 лет, не является характерным для АС. Потребовалось дополнительное обследование в виде рентгенографии грудного отдела позвоночника в двух проекциях, на которой выявлены множественные синдесмофиты (рис. 6).

При расспросе и осмотре данного пациента складывалась характерная картина АС с типичным началом в молодом возрасте и воспалительной болью, тем не менее при обследовании, несмотря на двадцатилетнюю историю заболевания, сакроилиита не выявлено. Однако обнаружены множественные грубые синдесмофиты, что и позволило установить диагноз анкилозирующего гиперостоза (БФ).

Заключение

Сходство анкилозирующего гиперостоза и АС неоднократно порождало вопросы. Проводились исследования по изучению генетической предрасположенности к развитию БФ, которые не увенчались успехом. На данный момент БФ рассматривается как невоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата. По современным представлениям, БФ может дебютировать в возрасте до 40 лет и сопровождаться схожими с АС жалобами, что затрудняет установление правильного диагноза. Ключом к ответу будет служить рентгенография позвоночника с обнаружением обызвествления передней продольной связки и отсутствие изменений в КПС по данным рентгенографии или КТ.

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.

- Бунчук НВ, Агабабов СФ. Диффузный идиопатический гиперостоз скелета. Ревматология. 1986;(3):44 [Bunchuk NV, Agababov SF. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Revmatologiya = Rheumatology.* 1986;(3):44 (In Russ.)].
- Mazieres B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): what's new? *Joint Bone Spine.* 2013 Oct;80(5):466-70. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.011

Вопросы терапии аксиального спондилоартрита в материалах конгресса EULAR-2015 (Рим, 10–13 июня 2015 г.)

Румянцева О.А., Эрдес Ш.Ф.

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: Оксана Алексеевна Румянцева;
oxi-69@mail.ru

Contact: Oksana Rumyantseva;
oxi-69@mail.ru

Поступила 17.12.15

На конгрессе освещались вопросы, касающиеся наиболее современных подходов к терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА), а также проблемы, связанные с поиском препаратов, способных модифицировать течение аксСпА. Наибольшую актуальность имели выступления, касающиеся результатов терапии нестероидными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами – ингибиторами фактора некроза опухоли α и интерлейкина 17/23.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; интерлейкин 17/23.

Для ссылки: Румянцева ОА, Эрдес ШФ. Вопросы терапии аксиального спондилоартрита в материалах конгресса EULAR-2015 (Рим, 10–13 июня 2015 г.). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):83–86.

PROBLEMS IN THE THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE PROCEEDINGS OF THE EULAR CONGRESS 2015 (ROME, 10–13 JUNE 2015) Rumyantseva O.A., Erdes Sh.F.

The Congress considered the issues pertinent to the latest approaches to therapy for axial spondyloarthritis (axSpA), as well as the problems associated with a search for axSpA-modifying anti-rheumatic drugs. Reports on the results of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents (tumor necrosis factor- α and interleukin 17/23 inhibitors) were of the most relevance.

Key words: axial spondyloarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitors; interleukin 17/23.

For reference: Rumyantseva OA, Erdes ShF. Problems in the therapy of axial spondyloarthritis in the proceedings of the EULAR Congress 2015 (Rome, 10-13 June 2015). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):83–86.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-83-86>

10–13 июня 2015 г. в Риме состоялся конгресс EULAR-2015. В числе важных вопросов, обсуждаемых на его заседаниях, были проблемы терапии спондилоартритов (СпА). Противовоспалительная терапия при анкилозирующем спондилите (АС) должна обеспечивать не только купирование клинических симптомов заболевания и улучшение функции, но и замедлять развитие структурных изменений в позвоночнике. Наилучшего эффекта в этом отношении можно ожидать от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) на ранних стадиях заболевания. иФНО α также более эффективны у пациентов, имеющих объективные признаки воспаления, такие как высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и/или активный спондилит по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Анализ рентгенологического прогрессирования в наблюдательной когорте показал, что длительная (свыше 5 лет) терапия иФНО α может тормозить рост синдесмофитов [1].

При этом иФНО α способны быстро улучшить функциональный статус даже в случае прогрессирования структурного повреждения. Наилучший результат при назначении этих препаратов можно получить на ранних стадиях заболевания, поэтому очень актуальна ранняя диагностика АС. НПВП также способны тормозить развитие структурных изме-

нений при аксиальном СпА (аксСпА), однако данные исследований противоречивы. Ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ17) и ИЛ23 продемонстрировали хороший эффект в отношении клинических проявлений аксСпА, но их болезнь-модифицирующее действие еще находится в стадии исследования. В настоящее время не ясно, может ли комбинация противовоспалительных препаратов сдерживать прогрессирование рентгенологических изменений в позвоночнике при АС.

Особый интерес вызвал доклад J. Sieper на клинической научной сессии «Какие препараты модифицируют течение аксСпА?» [SP0099]. Автор показал, что при аксСпА назначение НПВП или иФНО α может эффективно снизить активность заболевания и улучшить функцию у больных с небольшой продолжительностью болезни и активным воспалением (повышение уровня СРБ и наличие МРТ-признаков активного спондилита). Аналогичный эффект может быть получен при использовании ингибиторов ИЛ17/23. В отношении торможения рентгенологического прогрессирования было сделано следующее заключение:

1. Ранняя и/или длительная терапия иФНО α представляется необходимой.
2. Роль НПВП до конца не определена.
3. Роль ингибиторов ИЛ17/23 еще не ясна.
4. При эффективной противовоспалительной терапии наблюдается улуч-

шение функции даже в случае рентгенологического прогрессирующего прогрессирования.

W.P. Maksymowuch и соавт. оценили влияние иФНО α на рентгенологическое прогрессирующее в наблюдательном когортном исследовании у 384 больных АС [OP0144]. Часть пациентов (n=148) получали стандартную терапию, другие (n=236) – иФНО α . Рентгенологическое прогрессирующее оценивалось с помощью рекомендованного Международной группой по изучению спондилоартритов – ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) счета mSASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) двумя независимыми экспертами с участием третьего в спорной ситуации. В результате было установлено, что у больных, получавших иФНО α в первые 5 лет от начала заболевания (n=15), прогрессирующее структурных изменений было менее выраженным по сравнению с теми, кто начал получать такое лечение через 10 лет после начала болезни (n=178) или получал стандартную терапию (p=0,01 для обеих групп). Был сделан вывод, что раннее лечение может замедлить скорость прогрессирующего структурных изменений в позвоночнике, хотя это было продемонстрировано только у небольшой части пациентов, получавших иФНО α в реальной клинической практике.

R.V.M. Landewe посвятил свое устное выступление проблемам модификации болезни при аксСпА с использованием иФНО α . Обсуждались следующие вопросы:

1. Способны ли иФНО α тормозить рост синдесмофитов и позволяют ли существующие методы оценки зафиксировать этот эффект?
2. Насколько часто происходит формирование синдесмофитов при раннем аксСпА?

К сожалению, однозначных ответов на эти вопросы пока не получено, требуются дальнейшие наблюдения.

D. Poddubny и соавт. продемонстрировали, что функциональное состояние больных с поздней стадией АС оставалось стабильным при длительной (в течение 10 лет) терапии иФНО α несмотря на некоторое рентгенологическое прогрессирующее. При этом функциональный индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) значимо коррелировал с индексом активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), но не с рентгенологическим счетом mSASSS. Это может означать, что подавление воспаления улучшает функциональный статус у больных АС, несмотря на наличие структурных повреждений в позвоночнике [THU0199].

D. Poddubny и соавт. в продолжающемся исследовании ESTHER [2] выявили устойчивый и аналогичный клинический ответ у пациентов с нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА) и АС, получающих этанерцепт (ЭТЦ) в течение 6 лет. Эти данные показывают, что исходное наличие или отсутствие рентгенологических признаков сакроилиита не определяет клинический ответ на длительную терапию иФНО α , что поддерживает концепцию, которая рассматривает аксСпА как единое заболевание [THU0200].

Очень интересными оказались данные, касающиеся использования НПВП при АС. В своем выступлении J. Sieper показал, что постоянный прием НПВП в течение 2 лет по влиянию на рентгенологическое прогрессирующее не отличается от приема «по требованию», что, по мнению автора, является правомерным в подгруппах пациентов, имеющих высокий риск прогрессирующего АС. Однако этот вывод был сделан только для диклофенака, так как 77% пациентов в данном исследовании получали его в те-

чение 2 лет. В то же время в исследовании A. Wanders и соавт. в 2005 г. у 66% больных АС, леченных целекоксибом в течение 2 лет, были получены противоположные результаты [3]. Автор подчеркнул, что расхождение результатов этих двух исследований можно объяснить избирательным эффектом селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) или специфическим влиянием целекоксиба на формирование новой костной ткани при АС.

G. Varkas и соавт. изучали эффективность терапии НПВП в течение 6 нед при раннем аксСпА с оценкой МРТ-динамики активности сакроилиита. Основной целью была оценка влияния полной дозы НПВП на степень и интенсивность костномозгового отека (КМО) в крестцово-подвздошных суставах (КПС) на МРТ. Было получено уменьшение КМО в КПС после 6 нед приема оптимальной дозы НПВП, однако процент больных с 50% улучшением по BASDAI был низким [OP0170].

D.K. Patrikos показал, что добавление НПВП к терапии у пациентов с аксСпА на фоне клинической ремиссии, достигнутой при лечении иФНО α , способствовало значительному уменьшению таких проявлений, как боль и скованность. Однако автор считает, что требуются более длительные исследования с большим количеством больных и с применением инструментальных методов визуализации для более корректной оценки роли НПВП в терапии АС [THU0203].

J. Sieper и соавт. продемонстрировали результаты использования в течение 52 нед препарата секукинумаб (человеческие моноклональные IgG1k антитела к ИЛ17A) в дозах 150 и 75 мг [OP0168]. Были включены 219 больных АС, у которых воспалительная активность сохранялась несмотря на терапию НПВП. Ответ ASAS20 к 16-й неделе отмечался у 61,1% больных, получавших секукинумаб в дозе 150 мг по сравнению с 28,4% больных, получавших плацебо (p=0,0001). При этом показатели СРБ, ASAS40, ASAS5/6, BASDAI, SF-36 PCS и ASQoL на фоне лечения секукинумабом в дозе 150 мг были достоверно более благоприятны, чем в группе плацебо. Клинический ответ на секукинумаб в дозе 75 мг и на плацебо достоверно не различался. Улучшение на фоне терапии секукинумабом в дозе 150 мг сохранялось к 52-й неделе. Переносимость препарата была удовлетворительной, у некоторых больных наблюдались тяжелые инфекции, которые расценивались как серьезные неблагоприятные реакции, однако они не приводили к выбыванию из исследования. Таким образом, подкожное введение секукинумаба в дозе 150 мг к 52-й неделе обеспечивало стойкое уменьшение воспалительных изменений, улучшение функционального статуса и повышение связанного со здоровьем качества жизни. Секукинумаб хорошо переносился, выводы по безопасности согласуются с предыдущими сообщениями. Эти же исследователи показали, что секукинумаб в дозе 150 мг подкожно обеспечивает устойчивую положительную динамику показателей воспаления, функции и качества жизни как у пациентов, не получавших ранее иФНО α , так и у больных, которым ранее уже проводилось такое лечение [THU0210]. X. Baraliakos и соавт. представили результаты III фазы двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором оценивалось влияние секукинумаба на воспаление в КПС и позвоночнике у больных АС (MEASURE1) [4]. Было показано, что этот препарат обеспечивает раннее снижение выраженности аксиального воспаления у больных с активным АС, и это улучшение сохраняется через 52 нед после начала терапии [THU0233].

В. Dasgupta и соавт. изучали сывороточные биомаркеры, связанные с активностью заболевания, и ответ на устекинумаб (УСТ) (ингибитор ИЛ12p40) у больных с активным АС в исследовании TOPAS [5]. На фоне терапии УСТ у больных с ответом BASDAI50 достоверно снизился уровень СРБ ($p=0,009$). Исходно концентрация маркеров воспаления коррелировала с BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и несколько уменьшалась на фоне терапии. Содержание Chk-протеинкиназы 1 и ADAM металлопротеиназы 5 коррелировало с наличием признаков остеоита на МРТ. Динамика маркеров ремоделирования костной ткани (DKKL1, SEMA3E, SPON1, ADAM12, CLIC1) коррелировала с уменьшением явлений остеоита по данным МРТ к 24-й неделе терапии. У пациентов с 50% ответом по BASDAI выявлено снижение уровня С3-компонента комплемента и фибронектина, увеличение концентрации гаптоглобина и предшественника ингибитора колониестимулирующего фактора 1 (КСФ1), который участвует в дифференцировке остеокластов. В результате были определены новые сывороточные маркеры, связанные с активностью АС и ответом на терапию УСТ, при этом авторы планируют в будущем провести оценку этих маркеров в расширенном плацебоконтролируемом исследовании [THU0194].

D. Poddubnyu и J. Sieper представили новые данные по 1-й части исследования INFAST, касающегося изучения эффективности инфликсимаба (ИНФ) у больных ранним активным аксСпА [OP0172]. Известно, что жировая инфильтрация костного мозга в аксиальном скелете (позвонках, КПС), выявляемая на МРТ, считается в настоящее время признаком ранних поствоспалительных изменений, предшествующих формированию новой кости при АС. Это было показано в нескольких исследованиях с использованием иФНО α и вызывало опасение, что они могут способствовать процессу костной пролиферации [6, 7]. В исследовании INFAST было показано, что эффективное противовоспалительное лечение с использованием ИНФ и напроксена приводит к купированию активного сакроилиита и спондилита по данным МРТ с последующим образованием новых жировых депозитов в КПС и позвоночнике. Однако не было выявлено никаких различий в частоте возникновения новой жировой инфильтрации после купирования воспаления у больных, получавших ИНФ совместно с напроксеном, по сравнению с больными, получавшими только напроксен. Таким образом, формирование жировой инфильтрации костного мозга после разрешения воспаления не зависит от препаратов и, возможно, служит проявлением универсального патогенетического механизма при аксСпА, а не прямого действия иФНО α . НПВП не могут предотвратить развитие жировой инфильтрации. X. Baraliakos и соавт. оценили результаты долгосрочной терапии ИНФ у больных АС в наблюдательном исследовании [THU0234]. Из 71 исходно включенного пациента 55 (77,5%) оставались под наблюдением (46 мужчин, 83,6%). У 7 (12,7%) из этих 55 пациентов ИНФ был заменен на другой иФНО α по разным причинам. В конце исследования 31 (56,4%) пациент получал НПВП в дополнение к иФНО α . Большинство неблагоприятных реакций были легкими, чаще это были инфекции дыхательных путей. Наблюдалось развитие двух злокачественных опухолей в течение первых 7 лет лечения: одна базально-клеточная карцинома и одна злокачественная меланома. Таким образом, был выявлен благоприятный исход заболевания у пациентов, которые продолжали терапию иФНО α в течение 8 лет. Уровни BASDAI, BASFI и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) были стабильно низкими, что под-

тверждает возможность контроля активности заболевания в сочетании с сохранением функции и подвижности позвоночника при длительной терапии. У части больных наблюдалось увеличение интервалов между инфузиями ИНФ без обострений, что подтверждает возможность уменьшения дозы препарата в реальной клинической практике.

Достаточно много данных было представлено по результатам использования препарата цертолизумаба пэгол (ЦЗП) у больных АС. J. Braun и соавт. представили результаты 96-недельной терапии ЦЗП и его влияние на воспаление в позвоночнике и КПС по данным МРТ у больных аксСпА: более половины больных с активным сакроилиитом или спондилитом достигли ремиссии по данным МРТ к 12-й неделе терапии и этот эффект сохранялся к 96-й неделе. Также была продемонстрирована ассоциация выраженности воспалительных изменений по данным МРТ и клинического исследования, однако корреляция была более значимой для позвоночника, чем для КПС [OP0171].

D. van der Heijde и соавт. оценили факторы, связанные со структурным повреждением в позвоночнике по данным рентгенографии у больных аксСпА, получающих ЦЗП >96 нед. Данные исследования RAPID-axSpa показывают, что мужской пол, увеличение возраста, продолжительности болезни и высокий индекс массы тела (ИМТ) связаны с более серьезными структурными повреждениями. Воспаление по данным МРТ (счет ASspiMRI-a) исходно и с течением времени ассоциировалось с рентгенологическим прогрессированием (счет mSASSS), но при этом не зависело от других факторов [THU0201].

C. Dackhammar и соавт. сообщили, что, по данным общенационального Шведского регистра, «выживаемость» терапии ЦЗП у пациентов со СпА, не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), была достоверно выше, чем у пациентов, которым уже проводилась терапия ГИБП [THU0197]. Приверженность терапии после 6 и 12 мес была в пределах диапазона значений, полученных ранее при использовании других иФНО α . D. van der Heijde и соавт. выявили, что клиническое улучшение на фоне лечения ЦЗП ассоциировалось с повышением производительности труда и домашней работы у пациентов как с АС, так и с нр-аксСпА [THU0202].

M. Dougados в своем докладе продемонстрировал результаты 5-летнего применения голимумаба (ГЛМ) при АС: 77,6% больных продолжали терапию ГЛМ в течение 5 лет, при этом более чем у половины из них достигнуто 40% улучшение по критериям ASAS, а у 30% сохраняется частичная ремиссия. Переносимость ГЛМ сопоставима с переносимостью других иФНО α и к 24-й неделе применения; только 9,3% больных прекратили лечение из-за неблагоприятных реакций. M. Dougados и соавт. назначали ГЛМ больным с активным нр-аксСпА длительностью до 5 лет: эти пациенты чаще достигали 20% улучшения по критериям ASAS к 16-й неделе, чем пациенты из группы плацебо, причем терапия была наиболее эффективна у больных, имевших на момент включения объективные признаки активного воспаления (наличие активного сакроилиита по данным МРТ или высокий уровень СРБ) [THU0218]. R.D. Inman и соавт. изучали сывороточные биомаркеры, связанные с изменением индекса активности ASDAS и динамикой МРТ-изменений у больных АС, получавших ГЛМ. В результате проведенного анализа было предположено, что понижение концентрации ИЛ6, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1) и С3-компонента комплемента может быть связано с умень-

пением активности спондилита при АС. Кроме того, содержание молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1), гаптоглобина и амилоида Р коррелирует с исходной активностью заболевания, и эти факторы могут играть дополнительную роль в развитии воспаления при АС [THU0223].

В нескольких работах изучалась безопасность терапии при АС. С.С. Moura и соавт. оценивали риск госпитальных серьезных инфекций у больных АС, получающих базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и иФНО α . Было выявлено, что у 3% больных в течение года лечения выявлялись серьезные инфекции. В данном исследовании не были сделаны окончательные выводы о влиянии такого лечения на частоту серьезных неблагоприятных реакций. Тем не менее более старший возраст и предшествующее лечение, особенно с применением глюкокортикоидов, являются важными факторами, способными повышать риск возникновения серьезных инфекций при АС [THU0198]. M. Zluy и соавт. показали, что развитие псориаза *de novo* у больных АС на фоне применения иФНО α наблюдается очень редко. При этом подошвенный пустулез является наиболее частой парадоксальной кожной реакцией. При назначении ЭТЦ он возникает реже, чем у пациентов, получавших моноклональные антитела, такие как ИНФ и ГЛМ [THU0217].

Известно, что курение является предиктором плохого ответа на терапию иФНО α . P. Das и соавт. изучали влияние курения в двух этнических группах пациентов с АС (белые британцы и индийское население), получающих иФНО α [THU0222]. Были сделаны следующие выводы:

1. Курение оказывает отрицательное воздействие на эффективность иФНО α и исход заболевания в обеих этнических группах.

2. Индийские курильщики хуже отвечали на терапию иФНО α .

3. Не было выявлено значимой корреляции между курением и активностью воспаления в обеих этнических группах.

С большим интересом обсуждались вопросы иммуногенности терапии иФНО α , а также возможности переключения между ГИБП. H. Monjo и соавт. оценили влияние иммуногенности на результаты терапии иФНО α у больных

СПА с низкой активностью заболевания. Авторы показали, что у большинства из них уменьшение дозы препарата не сопровождается клиническим ухудшением или обострением. При этом мониторинг уровня препарата и антилекарственных антител (АЛА) в сыворотке крови может способствовать выявлению обострения заболевания. Кроме того, сопутствующая терапия метотрексатом, возможно, способна сдерживать формирование АЛА [THU0206].

Выявлено, что при АС и псориатическом артрите замена первого иФНО α на второй может давать благоприятный результат, хотя у таких больных клинический эффект может быть хуже, чем у больных, которые продолжают терапию первым препаратом [8, 9]. Эффективность переключения между иФНО α и влияние концентрации препарата и уровня АЛА на результат лечения у больных АС и псориатическим артритом по сравнению с «бионаивными» пациентами изучались в работе J. Ruwaard и соавт. [THU0208], которые показали, что эффективность второго иФНО α была ниже, чем первого.

A. Neiponen и соавт. оценили эффективность иФНО α в проспективном когортном исследовании: эффективность всех препаратов была примерно одинакова, однако «выживаемость» терапии у ЭТЦ и адалимумаба была выше, чем у ИНФ. Одновременное применение сульфасалазина снижает риск прерывания терапии и, возможно, усиливает ее противовоспалительный эффект [THU0213].

Таким образом, прошедший конгресс EULAR показал, что остается актуальной проблема поиска более эффективных методов лечения акСПА, способных сдерживать прогрессирование заболевания.

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

В тексте в квадратных скобках с буквенно-цифровой аббревиатурой указаны ссылки на тезисы в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2015; Volume 74 Supplement 2.

1. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070
2. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):590-6. doi: 10.1136/ard.2010.139667
3. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
4. Baeten D, Braun J, Baraliakos X, et al. Secukinumab, a Monoclonal Antibody to Interleukin-17A, Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: Results of a 52-Week Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial with Intravenous Loading and Subcutaneous Maintenance Dosing. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):S360.
5. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(5):817-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204248
6. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033
7. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859
8. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876
9. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1149-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201933

Вопросы ранней диагностики и клинических особенностей аксиального спондилоартрита на Европейском конгрессе ревматологов 2015 г.

Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф.

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: Елена Ефимовна Губарь;
gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar;
gubarelena@yandex.ru

Поступила 28.10.15

10–13 июня 2015 г. в Риме был проведен Конгресс Европейской антиревматической лиги – EULAR-2015. Одним из значимых аспектов конгресса была проблема спондилоартритов (SpA). Заметное место в программе конгресса заняли сообщения о патогенезе SpA, в том числе о связи процессов воспаления и механизмов костной пролиферации. Широко обсуждалось фундаментальное значение провоспалительных цитокинов – интерлейкина 17 (ИЛ17)/ИЛ23 – при SpA. Много работ, как и в предыдущие годы, было посвящено ранней диагностике SpA, сопоставлению различных классификационных критериев SpA, а также трансформации нерентгенологического аксиального SpA в анкилозирующий спондилит. Немало времени было посвящено результатам последних исследований в области визуализации сакроилиита и спондилита.

Ключевые слова: нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; костная пролиферация; сакроилиит по данным магнитно-резонансной томографии.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Вопросы ранней диагностики и клинических особенностей аксиального спондилоартрита на Европейском конгрессе ревматологов 2015 г. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):87-96.

THE EARLY DIAGNOSIS AND CLINICAL FEATURES OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AT THE EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY 2015

Gubar E.E., Erdes Sh.F.

The European League Against Rheumatism (EULAR) Congress (EULAR-15) was held in Rome on 10–13 June 2015. One of the most important aspects of the Congress was the problem of spondyloarthritis (SpA). Reports on the pathogenesis of SpA, including a relationship between the inflammatory processes and the mechanisms of bone proliferation, occupied a prominent place in the program of the Congress. The fundamental importance of proinflammatory cytokines, such as interleukin 17 (IL17)/IL23, for SpA was the subject of wide speculation. As in previous years, many reports were dedicated to the early diagnosis of SpA, the comparison of different SpA classification criteria, and the progression of non-radiographic axial SpA to ankylosing spondylitis. Much time was devoted to the results of the latest studies visualizing sacroiliitis and spondylitis.

Key words: non-radiographic axial spondyloarthritis; bone proliferation; magnetic resonance imaging sacroiliitis.

For reference: Gubar EE, Erdes Sh.F. The early diagnosis and clinical features of axial spondyloarthritis at the European Congress of Rheumatology 2015. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):87-96.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-87-96>

10–13 июня 2015 г. в Риме проходил Европейский конгресс ревматологов (EULAR-2015). Одним из значимых аспектов конгресса была проблема спондилоартритов (SpA). Следует отметить проявленный участниками конгресса большой интерес к вопросам патогенеза, возможностям ранней диагностики, использованию различных классификационных критериев SpA и их клиническому полиморфизму.

Заметное место на конгрессе было уделено проблемам патогенеза, в том числе связи процессов воспаления и механизмов костной пролиферации. Считается, что воспаление и костная пролиферация при SpA могут иметь разные патогенетические механизмы и пути активации. Продолжалось изучение роли различных медиаторов воспаления при анкилозирующем спондилите (АС), в частности, CCR2 – хемокина, экспрессируемого моноцитами. Было показано

[FRI0196], что экспрессия CCR2 моноцитами у больных АС была достоверно выше, чем у здоровых доноров. Это позволяет предположить, что окислительный стресс, и в частности митохондриальная дисфункция, могут быть ключевым механизмом активации как воспаления, так и костной пролиферации [FRI0190].

Определенный интерес представляет исследование биомаркеров при SpA, их связи с рентгенологическим прогрессированием [SAT0252]. Испанские ревматологи на большом клиническом материале (100 пациентов с АС; 82,0% мужчин; средний возраст 48,7±12,9 года, длительность заболевания 12,5±8,9 года) выявили, что уровень сывороточного хрящевого гликопротеина YKL-40, который является маркером хрящевого и костного метаболизма, достоверно повышен у больных АС по сравнению со здоровыми донорами. Оказалось, что концентрация

УКЛ-40 коррелирует с возрастом пациентов, длительностью заболевания, ухудшением позвоночных индексов и функционального статуса (BASFI), а также с рентгенологическим прогрессированием (BASRIspine).

Широко обсуждается фундаментальное значение провоспалительных цитокинов интерлейкина 17 (ИЛ17)/ИЛ23 при СпА. До настоящего времени не было работ о влиянии ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) на ИЛ17/ИЛ23-сигнальный путь. На конгрессе были представлены новые данные [SAT0245], демонстрирующие, что применение иФНО α , несмотря на противовоспалительный эффект, не влияет на концентрацию ИЛ23/ИЛ17А. Было показано, что у пациентов с высокой активностью АС (BASDAI \geq 4) имелся достоверно более высокий уровень ИЛ23, ИЛ17А и простагландина E2 (ПГЕ2), по сравнению с больными с низкой активностью (BASDAI <4) и здоровыми донорами, как исходно, так и через 12 и 24 мес анти-ФНО-терапии. У исходно высокоактивных пациентов концентрация ИЛ23, ИЛ17А и ПГЕ2 сохранялась повышенной, несмотря на нормализацию клинических (ASDAS-СРБ, BASFI, BASMI и ASQol) и лабораторных (уровень С-реактивного белка – СРБ, СОЭ) показателей. Вероятно, блокада ИЛ23/ИЛ17 – может стать дополнительным способом лечения АС.

Супрессия воспаления, костной и хрящевой деструкции ранее была показана при применении антител к ИЛ17 (секукинумаб – анти-ИЛ17А) при СпА. Пока не известно, влияют ли антитела к ИЛ17 на костную пролиферацию – основное структурное повреждение при АС.

Процессы костеобразования изучались на клеточных и животных моделях. На мышинной модели СпА (мышисамцы линии DBA/1) было показано [OP0202], что применение мышинных антител к ИЛ17 не только способствовало достоверному подавлению спондилита и артрита, но и блокировало патологическую костную пролиферацию по данным микрокомпьютерной томографии.

Изучалась роль аргиназы в процессах оссификации. Аргиназа – это металло-энзим, катализирующий расщепление аргинина на орнитин и мочевину; опосредованно участвует в клеточной пролиферации и синтезе коллагена. Известно, что экспрессия и активность аргиназы повышаются под воздействием воспаления. Бельгийские ученые на клеточной ATDC5-модели показали [FRI0197], что гиперэкспрессия аргиназы вызывает повышение хондрогенеза. Ингибция аргиназы *in vivo* на крысиной модели СпА уменьшает поствоспалительную костную пролиферацию.

Исследователи из Республики Корея [OP0207] обнаружили, что применение инфликсимаба у больных АС способствовало достоверному снижению содержания клеток – предшественников остеобластов и уровня проколлагена I-го типа N-конечного пропептида. Была выявлена строгая ассоциация между активностью воспаления (BASDAI, СРБ, СОЭ) и активностью остеобластов до и после терапии инфликсимабом. Этот результат, по мнению исследователей, косвенно свидетельствует о том, что терапия этим препаратом снижает активность остеобластов и остеопролиферацию у больных АС.

При АС за процессом костной деструкции (эрозированием) следует формирование новой кости. В своей работе 2014 г. В.П. Максимович и соавт. [1] при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-

подвздошных суставов (КПС) больных АС показали, что имеется такая последовательность изменений в КПС: образование эрозий → «заполнение» эрозий жировой тканью → анкилозирование.

Немецкие ученые использовали гистологический материал фасеточных суставов для выяснения механизмов костеобразования и возможной роли в этом процессе трансформации жировой ткани [FRI0193]. Формирование новой кости было найдено в области контакта фиброзной ткани и эрозированного суставного хряща. Феномен костеобразования в области «фиброзно-хрящевое контакта» был выявлен в 92% случаев при исследовании суставов больных АС и только в 27% – при остеоартрозе ($p < 0,003$).

Авторы сделали вывод, что при АС остеобласты способствуют формированию новой кости в местах костных и хрящевых эрозий, что приводит в дальнейшем к анкилозированию сустава. Жировая ткань, как правило, обнаруживалась в смежных субхондральных участках костного мозга.

Механизмы костной пролиферации анализировались на основании изучения формирования синдесмофитов у пациентов из исследования ASSERT [OP0041]. Анализ предшествующих работ позволил предположить наличие ассоциации между выявляемым при МРТ остеоитом в «углах» позвонков с последующей жировой дистрофией в этой области и дальнейшим образованием синдесмофитов в этом же сегменте позвоночника. Были изучены МРТ и рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника 182 пациентов, сделанные исходно, на 24-й и 102-й неделях наблюдения. Оценку проводили два независимых рентгенолога, которым не были известны клинические данные пациентов и временные «точки» исследования. При анализе результатов особое внимание обращали на временной порядок выявления изменений: активное воспаление → жировая дистрофия → синдесмофит. Позвонки, в которых исходно имелись синдесмофиты, из анализа исключали. Было обнаружено, что наличие как остеоита ($R=1,93-1,98$), так и жировой дистрофии ($R=1,59-2,32$) в любой «точке» исследования ассоциировалось с формированием нового синдесмофита. Ассоциация возрастала ($R=2,29-2,73$), если в данной позвонке имелось как активное воспаление, так и жировая дегенерация, вне зависимости от временной последовательности выявленных изменений. И еще большая ассоциация ($R=2,45-3,01$) была выявлена при определенном временном порядке возникновения изменений: активное воспаление → жировая дистрофия → синдесмофит. Однако до 42–66% всех синдесмофитов образовалось в позвонках, в которых не было ни остеоита, ни жировой дегенерации. По мнению авторов работы, полученные данные еще раз подтверждают гипотезу о том, что воспаление и костная пролиферация, по-видимому, не являются взаимосвязанными процессами.

Считается, что одним из патогенетических факторов СпА является субклинически протекающее воспаление кишечника. Микроскопические признаки воспаления в кишечнике определяются приблизительно у 50% больных СпА. Несмотря на то что воспаление протекает субклинически, оно ассоциируется с более высокой активностью заболевания и худшим прогнозом. На конгрессе была представлена работа бельгийских исследова-

телей [SAT0248] по определению уровня кальгранулинов (S100A8/S100A9 и S100A12) в сыворотке и кишечных биоптатах больных СпА без клинических признаков поражения кишечника. Кальгранулины – это чувствительные маркеры иммунной активации, активирующиеся в гранулоцитах и моноцитах в раннюю фазу иммунного ответа. Кальгранулин S100A8/S100A9, или кальпротектин, – хорошо известный фекальный маркер активности при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Уровень сывороточных кальгранулинов определяли у 122 пациентов с вновь диагностированным СпА и 39 здоровых добровольцев. Больным также проводили илеоколоноскопию и биопсию для выявления микроскопических признаков воспаления кишечника и иммунотипирование биоптатов на наличие S100A8 и S100A9. Уровень сывороточных кальгранулинов был достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов со СпА, чем у здоровых лиц, и коррелировал с концентрацией СРБ. Нормальная гистологическая картина слизистой оболочки кишечника наблюдалась в 51% случаев, в 19% имелась картина острого, а в 30% случаев – хронического воспаления. У пациентов, имевших гистологическую картину острого воспаления, концентрация кальгранулинов сыворотки была достоверно выше ($p = 0,025$), чем у больных без микроскопических признаков воспаления кишечника. Авторы подчеркивают, что иммуногистологическая картина и значения концентрации сывороточных кальгранулинов не были связаны с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Авторы предполагают, что исследование кальгранулинов при СпА будет способствовать выявлению больных с субклиническим воспалением кишечника, которым показано проведение колоноскопии.

На конгрессе обсуждалась роль инфекции в патогенезе СпА. Предоставлены результаты [FRI0194] определения уровней сывороточных IgG и IgM антител к *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Esherichia* spp., *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* у больных СпА ($n = 100$, критерии Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов – ASAS), у пациентов с предположительным диагнозом СпА ($n = 41$), у больных с невоспалительной болью в нижней части спины (длительность боли ≥ 3 мес) без признаков СпА ($n = 82$) и у здоровых лиц ($n = 40$) того же пола и возраста (возраст 18–40 лет). Было показано, что уровни IgG и IgM антител к исследуемым микроорганизмам достоверно повышены у пациентов всех групп (по сравнению со здоровым контролем) и оказались идентичными как у пациентов со СпА, так и у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. На основании полученных данных авторы работы ставят под сомнение роль предшествующей инфекции *Borrelia*, *Ehrlichia* и *Chlamydia* в патогенезе СпА.

Большое число работ, как и в предыдущие годы, было посвящено ранней диагностике СпА. Согласно современной концепции СпА подразделяются на две группы: преимущественно аксиальный и преимущественно периферический. Термин «аксиальный СпА» (аксСпА) применяется при преимущественном вовлечении аксиального скелета и соответствии клинической картины заболевания классификационным критериям ASAS [2]. В свою очередь, аксСпА подразделяется на две категории: 1) нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) –

имеется клиническая картина аксСпА, но еще нет рентгенологически выявляемого сакроилиита (СИ); 2) АС – имеется клиническая картина СпА и рентгенологически определенный СИ (постановка диагноза – по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.). На конгрессе анализировалась клиническая картина пациентов, соответствующая разным классификационным критериям СпА.

В исследование ASAS-COMOSPA [OP0037] было включено 3984 пациента из 22 стран и с 5 континентов, которым практикующие врачи-ревматологи диагностировали СпА. Средний возраст больных составил 44 ± 14 лет, 56,2% пациентов были HLA-B27-позитивны, 65% – лица мужского пола, периферический артрит имелся у 61,5%, псориаз – у 21,4%, увеит – у 19,6%, рентгенологически определенный СИ – у 64,4%, СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) – у 33,6%. Диагноз СпА устанавливался на основании ESSG, mESSG (+MRI), AMOR, mAMOR (+MRI), CASPAR и ASAS критериев для аксиального и периферического СпА. По результатам этого международного исследования было выявлено, что большинство пациентов соответствовали нескольким наборам классификационных критериев. Самый большой «перекрест» был между критериями AMOR, ESSG и ASAS. В случае когда пациенты соответствовали только одному набору критериев, чаще всего это были критерии ASAS для аксСпА. Существует два альтернативных набора признаков для постановки диагноза аксСпА по критериям ASAS: I вариант базируется на наличии СИ, выявленного одним из методов визуализации (МРТ или рентгенография), II набор – на выявлении HLA-B27 в сочетании с другими клиническими проявлениями СпА. По основным клиническим характеристикам пациентов, включенных в это международное исследование, достоверных различий между двумя альтернативными вариантами диагностики аксСпА по критериям ASAS выявлено не было. В то же время, согласно нашим данным [SAT0243], у пациентов, удовлетворявших I набору признаков для аксСпА по критериям ASAS ($n = 123$), были выше острофазовые показатели воспаления – СОЭ и уровень СРБ ($p = 0,02$ для обоих сравнений), а у пациентов, удовлетворявших II варианту признаков ($n = 27$), достоверно чаще выявлялись энтезиты ($p = 0,02$) и дактилиты ($p = 0,03$).

В последние годы возросла необходимость раннего выявления пациентов с аксСпА в связи с возможностью раннего назначения иФНОα. Известно, что диагностика аксСпА еще до недавнего времени «запаздывала» на 8–11 лет. Однако в исследовании датских ревматологов 2014 г. [3] на большой когорте больных было показано, что задержка в установлении диагноза аксСпА уменьшилась с 5,5 года в 2000 г. до 3–4 мес в 2011 г. На конгрессе была представлена работа французских исследователей [FRI0239], показавших, что «отсрочка» в постановке диагноза СпА составляет 2 года. Французские пациенты ($n = 432$, средний возраст $34,4 \pm 12,6$ года, 56,2% – мужского пола, 66,7% – HLA-B27+) до установления диагноза СпА посетили в среднем трех врачей. Более «типичная» клиническая картина, с точки зрения врачей первичного контакта, а именно – наличие артрита и дактилита, способствовала более ранней диагностике. Выявление рентгенологически определенного СИ и HLA-B27-антигена не повлияло на сроки постановки диагноза в этой когорте

больных. И хотя в целом диагностика аксСпА улучшилась, для отдельных пациентов длительное «запаздывание» сохраняется. Поздняя диагностика ведет к неоправданному, а иногда и опасным диагностическим и лечебным мероприятиям (11,3% больных, включенных в это исследование, проводили артроскопию и биопсию синовию, 13,2% — принимали оральные глюкокортикоиды, 1,9% подверглись оперативному вмешательству на позвоночнике до постановки диагноза).

К настоящему времени времени предложен ряд стратегий, согласно которым врачи общей практики могут выявить пациента с предположительным аксСпА и в кратчайшие сроки направить его к ревматологу. Прямое сравнение этих стратегий на одной популяции пациентов с целью выявления оптимальной было проведено впервые [SAT0275]. Голландские ревматологи обследовали 941 пациента (58% женщин, средний возраст 36 лет) с хронической болью в нижней части спины (длительность ≥ 3 мес, возраст начала < 45 лет), обратившихся к врачам общей практики. Пациенты с уже установленным диагнозом АС были исключены. Диагноз аксСпА устанавливался по критериям ASAS. Исследовались следующие стратегии: стратегия Brandt [4], MASTER [5], RADAR [6], двухступенчатая стратегия [7], CaFaSpA [8], новые рекомендации ASAS [9]. Наибольшую чувствительность и специфичность показали стратегии [4–6], включавшие МРТ КПС, HLA-B27 и воспалительную боль в спине (ВБС). Тем не менее (в связи с тем что МРТ и определение HLA-B27 — слишком дорогостоящие исследования) для врачей первичного контакта были рекомендованы следующие диагностические признаки аксСпА: наличие ВБС, хороший ответ на НПВП и семейный анамнез.

Испанские ревматологи [FRI0205] показали, что ВБС является наиболее достоверным признаком для выявления аксСпА среди пациентов с хронической болью в спине ($n=95$), обратившихся к врачам общей практики. В зависимости от наличия ВБС (критерии ASAS) пациентов разделили на две группы: ВБС+ ($n=35$; 38,9%) и ВБС- ($n=55$; 61,1%). Оказалось, что у больных с рентгенологически достоверным СИ риск возникновения ВБС возрастает в 78,8 раза; при HLA-B27-позитивности — в 4,2 раза. 77% пациентов из группы ВБС+ соответствовали критериям ASAS для аксСпА.

С целью более ранней и достоверной диагностики аксСпА в совместной работе голландских, норвежских и итальянских ревматологов [SAT0262] была поставлена задача выяснить, есть ли необходимость ежегодно повторять МРТ КПС пациентам с предположительным диагнозом аксСпА. Ста восьмидесяти пяти пациентам из когорты SPACE [боль в спине от 3 мес до 2 лет; возраст < 45 лет; диагноз аксСпА ($n=92$) или предположительный аксСпА ($n=93$)] исходно и через год после начала наблюдения проводили МРТ КПС. Через 1 год СИ при МРТ был выявлен у 12 не имевших его пациентов, но у 12 больных, исходно имевших МРТ-СИ, активные воспалительные изменения в КПС не были обнаружены при повторном исследовании. По данным рентгенографии СИ через 1 год был выявлен дополнительно у двух больных. В результате у 14 из 93 (15,1%) пациентов, исходно имевших предположительный аксСпА, диагноз аксСпА был подтвержден, вследствие выявления СИ по данным МРТ ($n=12$) и рентгенографии ($n=2$). Десять из 12 больных, исходно имевших МРТ-СИ и ставших через

год «МРТ-негативными», все же соответствовали классификационным критериям аксСпА, поскольку у них сохранялась соответствующая клиническая симптоматика при наличии HLA-B27 ($n=7$) либо выявлялись признаки СИ при рентгенографии ($n=3$). Таким образом, диагноз мог быть изменен у небольшого числа пациентов, и ежегодное повторение МРТ КПС не внесло существенного «вклада» в раннюю диагностику аксСпА.

Для улучшения ранней диагностики СпА голландские исследователи [SAT0278] провели скринирование здоровых родственников первой степени родства HLA-B27-позитивных пациентов с АС. В исследование был включен 51 такой родственник в возрасте 18–40 лет. У 59% из них имелась хроническая боль в спине, причем у 18% — воспалительная боль, у 22% — отек костного мозга на МРТ КПС, у 8% — другие признаки СпА. Оказалось, что 25% как будто бы здоровых родственников HLA-B27-позитивных больных АС соответствуют классификационным критериям СпА: 18% — аксСпА (ASAS), 20% — ESSG, 12% — тем и другим критериям (axSpA и ESSG). Никто из родственников первой степени родства не соответствовал классификационным критериям периферического СпА (ASAS), АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии), псориазического артрита (CASPAR). Авторы планируют продолжить наблюдение за этой когортой.

На конгрессе обсуждалась роль ультразвукового исследования (УЗИ) энтезисов в улучшении ранней диагностики СпА [SAT0239]. УЗИ ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза было проведено 402 пациентам когорты DESIR (ВБС длительностью от 3 мес до 3 лет). У 58 (14%) из них выявлены энтезиты (УЗИ+). Из 18 пациентов УЗИ+, не соответствующих критериям ASAS для аксСпА, 11 (65%) соответствовали критериям Амог, 16 (89%) — критериям ESSG и 11 (65%) — тем и другим.

Известно, что несвоевременная постановка диагноза СпА часто связана с неосведомленностью врачей общей практики. Голландские ревматологи [FRI0223] проанализировали адекватность диагностики СпА врачами первичного контакта до и после проведения образовательной программы по СпА. Было выявлено, что после курса обучения врачи достоверно чаще смогли заподозрить СпА у пациента и направить его к ревматологу.

Нр-аксСпА — относительно новый термин в ревматологии. Недавнее разделение аксСпА на АС и нр-аксСпА сфокусировало внимание ревматологов на более ранней диагностике и терапии СпА. На конгрессе были представлены работы, в которых сравнивались клинические особенности нр-аксСпА и АС. Кроме того, в этих исследованиях анализировалось, могут ли лечебные стратегии, продемонстрировавшие эффективность при АС, быть применены к более ранним формам этого заболевания. В международном европейском исследовании [SAT0255] были проанализированы данные 2038 пациентов с нр-аксСпА и 5569 больных АС, обратившихся к 257 врачам-ревматологам в Великобритании, Франции, Германии, Италии и Испании в 2014 г. Оказалось, что больные с нр-аксСпА были достоверно моложе, чем пациенты с АС (38,5 и 40,0 года соответственно), и среди них было больше женщин (41,2 и 27,1% соответственно). Среди больных АС чаще выявлялись периферический артрит, энтезиты, увеиты и болезнь Крона. При нр-аксСпА отмечена большая активность по BASDAI, чем при АС (2,6 и 2,1

соответственно). Пациенты с АС чаще, чем больные нр-аксСпА, не работали из-за своего заболевания (3,1 и 2,0% соответственно). В европейских странах генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) при АС в целом применялись чаще, чем при нр-аксСпА (52 и 43,8% соответственно), но интервал между постановкой диагноза и назначением первого ГИБП достоверно короче при нр-аксСпА, чем при АС (24,1 и 44,9 мес соответственно). Авторы делают вывод о том, что нр-аксСпА – это более гетерогенная группа заболеваний, чем АС. Однако для достижения максимального эффекта ревматологи предпочитали достаточно рано применять «агрессивную» терапию, продемонстрировавшую эффективность при лечении АС.

Клинические особенности нр-аксСпА и АС анализировались также в исследовании, включавшем 381 пациента (279 в группе АС и 102 в группе нр-аксСпА) из турецкой ревматологической практики [FRI0227]. Пациенты из группы нр-аксСпА были моложе, чем больные АС (39,4 и 43,1 года; $p=0,007$), среди них было больше женщин (54 и 33%; $p<0,001$), у них была меньшая длительность заболевания (10,1 и 16,0 года; $p<0,001$), ниже уровень СРБ (5,9 и 13,2 мг/л; $p<0,001$), несмотря на более высокие показатели BASDAI ($3,9\pm 2,1$ и $3,2\pm 2,8$; $p=0,014$). Пациентам из группы нр-аксСпА ГИБП назначались реже, чем больным АС (41,2 и 26,5%; $p=0,008$). Эти данные согласуются с предшествующей работой D. Poddubnyu и соавт. [10] и российским исследованием [SAT0243], в которых показано, что мужской пол и высокий уровень СРБ способствуют трансформации нр-аксСпА в АС. Французские ревматологи [SAT0274] при двухлетнем наблюдении за 326 пациентами с нр-аксСпА из когорты DESIR (возраст 34 ± 9 лет, 59% женщин, длительность ВБС 18 ± 11 мес) обнаружили, что на прогрессирование СИ оказывало влияние сочетание следующих факторов: генетических (HLA-B27-позитивность; $r=12,6$), воспалительных (МРТ-СИ; $r=48,8$) и экологических (курение; $r=3,3$). Кроме того, в данном исследовании было показано, что скорость рентгенологического прогрессирования среди пациентов с нр-аксСпА невелика. За 2 года наблюдения у 16 (4,9%) из них сформировалась картина АС согласно малым Нью-Йоркским критериям.

В связи с необходимостью ранней диагностики СпА, оценки прогрессирования заболевания, выделением нр-аксСпА большое внимание на конгрессе было уделено вопросам визуализации.

Была представлена интересная работа [SAT0270], в которой анализировался процесс заживления эрозий в КПС, видимый на МРТ. В 2012 г. канадские ревматологи под руководством W.P. Maksymowych [11] обнаружили специфический симптом на МРТ КПС больных аксСпА и предложили новый термин – «backfill» (BF), который буквально переводится как «заполнение»; в нашем переводе – «заживление эрозий» (ЗЭ). Термин «ЗЭ» используется для описания заживления краевых эрозий в КПС и для отличия этого процесса от заживления изменений костного мозга (для которого принят термин «жировая метаплазия»). Симптом ЗЭ можно увидеть в режиме T1SE, он характеризуется потерей кортикального слоя в области подвздошной кости или крестца с замещением эрозированных участков субхондральной кости тканью, имеющей сигнал такой же или даже более высокой ин-

тенсивности по сравнению с костномозговой тканью. Следующим этапом после ЗЭ является анкилоз этого участка КПС. В исследовании, представленном на конгрессе [SAT0270], были проанализированы 647 МРТ КПС (режим T1 SE): 297 больных АС, 126 пациентов с нр-аксСпА, 147 – с невоспалительной болью в спине и 77 здоровых добровольцев. Анализ проводился тремя специалистами «вслепую». Симптом ЗЭ на МРТ КПС был выявлен у 78,8% пациентов с АС, в 11,1% случаев – при нр-аксСпА, в 1,8% случаев – при невоспалительной боли в спине и отсутствовал на МРТ здоровых добровольцев. У больных с аксСпА симптом ЗЭ чаще выявлялся со стороны подвздошной кости и в нижней части крестца (в обоих случаях $p<0,05$); у больных с невоспалительной болью в спине такой закономерности не выявлено. Показатели МРТ-шкалы структурных повреждений КПС (SPARCC SIJ Structural Score, SSS) [12] для симптома ЗЭ были достоверно выше у пациентов с аксСпА, чем у больных с невоспалительной болью в спине ($p<0,01$), и не коррелировали с полом, возрастом, BASDAI, BASFI и уровнем СРБ. Выявлена положительная корреляция показателей шкалы SSS для ЗЭ с длительностью симптомов АС ($r=0,251$; $p<0,01$) и нр-аксСпА ($r=0,743$; $p<0,01$). Исследование показало, что симптом ЗЭ обладает высокой специфичностью (98%) и умеренной чувствительностью (59%) в диагностике аксСпА.

Известно, что при аксСпА на протяжении заболевания возникают новые очаги воспаления (остеита) в позвонках и в КПС, диагностируемые с помощью МРТ. На конгрессе обсуждался вопрос, существуют ли предикторы определенной локализации этих очагов воспаления [SAT0240]. При проведении МРТ КПС и позвоночника в динамике 158 пациентам с ранним аксСпА (исследование INFAST) было показано, что новые воспалительные очаги, как в КПС, так и в позвоночнике, достоверно чаще возникали в тех зонах, в которых ранее имелось воспаление.

У пациентов с ранним аксСпА взаимосвязь между активными воспалительными изменениями по данным МРТ КПС и клинической активностью не вполне однозначна. На конгрессе были представлены результаты длительного наблюдения за ранними когортами [OP0042]. Среди 474 пациентов когорты DESIR (ВБС <3 лет), исходно имевших МРТ-СИ, ассоциация между воспалением в КПС по данным МРТ и клиническими показателями воспаления (ASDAS, уровень СРБ, СОЭ) была выявлена только у пациентов мужского пола.

Интересно, что взаимосвязи между МРТ-СИ и клинической активностью СпА у женщин обнаружено не было.

На конгрессе обсуждался вопрос об использовании модифицированных Нью-Йоркских критериев для диагностики АС, в частности о достоверности диагноза «рентгенологически определенный» СИ [FRI0199]. Были изучены (исходно и после 5 лет наблюдения) рентгенограммы таза 357 пациентов со СпА из голландской когорты. Рентгенограммы оценивались «вслепую». Рентгенограммы таза, на которых стадия СИ соответствовала критерию АС по модифицированным Нью-Йоркским критериям (рСИ), были оценены как «позитивные». Исходно рСИ был обнаружен у 17,4% пациентов, к концу исследования – у 22,4%. Однако более чем у половины (58,1%) пациентов исходно «позитивные» рент-

генограммы к концу исследования были оценены рентгенологами как «негативные». Авторы делают вывод, что выявление рСИ по модифицированным Нью-Йоркским критериям является ненадежным методом для определения трансформации СпА в АС. В частности, этот метод плохо применим для оценки прогрессирования СИ у пациентов, получавших и не получавших лечение.

В связи с тем что диагностика АС, базирующаяся на рентгенограммах таза, обладает низкой чувствительностью и специфичностью, на конгрессе обсуждался вопрос об использовании в некоторых случаях КТ КПС [SAT0271]. Рентгенологическая диагностика СИ, адаптированная к модифицированным Нью-Йоркским критериям, является «золотым стандартом». Авторы исследования поставили цель валидировать стадии СИ на КТ. Многим пациентам, в особенности больным с ВЗК, проводится КТ для других диагностических целей. На компьютерных томограммах одновременно могут быть видны КПС.

В исследование были включены компьютерные томограммы КПС (в коронарной проекции) 46 пациентов АС (диагноз был ранее установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркским критериями) и 46 контрольных компьютерных томограмм области таза, сделанных пациентам того же пола и возраста, не имевшим клинических признаков спондилита, ВЗК, увеита или псориаза. Оценивались следующие признаки: склероз, эрозии и анкилоз. Оказалось, что наличие анкилоза >1 см или ≥3 эрозий обладает наибольшей чувствительностью (91%) и специфичностью (91%).

Китайские ревматологи провели сопоставление данных рентгенографии таза и МРТ КПС 392 больных аксСпА и предложили для более ранней диагностики СИ дополнительно к рентгенографии таза в переднезадней проекции проводить рентгенографию КПС в косой проекции [FRI0216]. По результатам этого исследования, совпадение диагноза «СИ» оказалось достоверно выше при сопоставлении данных МРТ и рентгенограмм КПС в косых проекциях, чем данных МРТ и рентгенограмм таза в прямой проекции (90,8 и 63,3% соответственно; $p < 0,05$).

Определенное внимание на конгрессе было уделено рентгенологическому прогрессированию, которое оценивается с использованием счета mSASSS. В предшествующих работах изучалось рентгенологическое прогрессирование при АС. При аксСпА такое исследование проведено впервые на материале когорты DESIR [FRI0234]. Были проанализированы рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника (исходные, после 1 года и 2 лет наблюдения) у 608 пациентов (средний возраст 36 лет; 47% больных — мужского пола). Рентгенологическое прогрессирование было достоверно более выраженным у пациентов с рентгенологически определенным СИ (АС), а также у больных, исходно имевших синдесмофиты. Испанские ревматологи анализировали структурные изменения, возникающие в каждом отдельном позвонке, согласно шкале mSASSS у 103 больных АС [FRI0218]. Было обнаружено, что наибольшие структурные изменения возникают в центральной части шейного и поясничного отдела (C_7 и L_5). Индекс mSASSS был выше у мужчин, чем у женщин, что соответствует данным предшествующих работ. Метрологический индекс UCOASMI снижался при нарастании структурных изменений. Не выявлено взаимосвязи меж-

ду структурными изменениями и индексом ASDAS (хотя ASDAS был достоверно выше у мужчин). Отмечено, что между теми позвонками, где имеется меньшая подвижность, костные «мостики» образуются раньше. Это еще раз подчеркивает необходимость физической активности и лечебной физкультуры у этих пациентов. Турецкие исследователи поставили задачу выявить связь между рентгенологическим прогрессированием АС и генетическими, а также клиническими характеристиками пациентов [FRI0212], поскольку хорошо известно, что у части больных АС образуется множество синдесмофитов и имеется выраженное ограничение функции позвоночника, а у других пациентов при длительном течении заболевания синдесмофиты не образуются. В зависимости от структурных изменений (счет mSASSS) пациентов ($n=199$) разделили на две группы: «легкое» и «тяжелое» течение АС. У больных с «легким» АС рентгенологический счет mSASSS = 0, несмотря на длительность заболевания ≥10 лет. У пациентов с «тяжелым» АС счет mSASSS >20, вне зависимости от длительности заболевания. Было проведено генотипирование: rs27044 и rs30187 (ERAPI ген), rs11209032 (IL23R ген) и rs10440635 (PTGER4 ген). Взаимосвязи между изученными генотипами пациентов и рентгенологическим прогрессированием АС выявлено не было. Среди больных с выраженным рентгенологическим прогрессированием достоверно чаще были лица мужского пола (84,5%; $p < 0,0001$) и пациенты, имевшие коксит, чем при отсутствии прогрессирования (43,1 и 22,2% соответственно; $p = 0,003$). В работе ревматологов из Республики Корея [FRI0235] было проведено сравнение скорости рентгенологического прогрессирования у пациентов с ювенильным началом АС (ЮАС; $n=115$) и у больных, заболевших во взрослом возрасте (АС; $n=418$). За 5 лет наблюдения рентгенологический счет mSASSS в группе пациентов ЮАС увеличился на $0,21 \pm 1,29$ единицы, в группе АС — на $4,00 \pm 0,59$ ($p = 0,012$). Таким образом, у пациентов с ювенильным началом АС рентгенологическое прогрессирование в позвоночнике протекает медленнее.

Голландские исследователи изучали вовлечение дугоотростчатых (фасеточных) суставов у 108 больных АС из когорты GLAS (средний возраст 43 ± 11 лет, длительность заболевания — 17 лет, 76% мужчин, 84% HLA-B27+, BASDAI — $5,9 \pm 1,7$ ASDAS — $3,8 \pm 0,8$). У пациентов с высокой активностью АС было выявлено достаточно частое (45%) вовлечение шейного отдела позвоночника; анкилоз хотя бы одного сустава в шейном отделе — у 19% больных, наиболее частая локализация анкилоза — уровень C_{II-III} . Поражение фасеточных суставов ассоциировалось с более старшим возрастом, большей длительностью заболевания, увеличением расстояния затылок—стена, более высокими показателями mSASSS и наличием синдесмофитов в виде «мостиков». На фоне применения иФНОα в течение 4 лет отмечено редкое вовлечение новых дугоотростчатых суставов (у 8% больных).

Известно, что вовлечение тазобедренного сустава (ТБС) при АС ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, большей функциональной недостаточностью, снижением работоспособности пациента и часто приводит к эндопротезированию. С целью выявления частоты поражения ТБС, а также для определения наиболее точных методов диагностики коксита были обследо-

дованы 111 пациентов из когорты GLAS [SAT0277]. Вовлечение ТБС было обнаружено у 10–23% пациентов в зависимости от используемого метода обследования (рентгенография таза с оценкой по BASRI-hip: 0–4; УЗИ ТБС). Наиболее строгая корреляция была получена между рентгенологической деструкцией (BASRI-hip ≥ 2) и поражением ТБС в анамнезе (у 20% больных). Как ни странно, не было выявлено корреляции между болями в ТБС при физикальном обследовании и УЗИ-признаками воспаления. Среди пациентов из Туниса (n=154) поражение ТБС имело в 27% случаев [SAT0256]. У 78% пациентов вовлечение ТБС отмечено за первые 3 года заболевания. Поражение ТБС чаще встречалось у пациентов мужского пола (78,6%), при аксиальной форме СпА (76,6%), у половины больных имелся двусторонний характер поражения, 1/3 пациентов из этой когорты требовалось эндопротезирование ТБС.

Ранее уже были описаны различия клинического фенотипа аксСпА у пациентов мужского и женского пола. Среди мужчин чаще выявляется рСИ, среди женщин более выражены функциональные ограничения [13]. В международное исследование [SAT0238] было включено 216 пациентов с АС (72,3% мужчин, средний возраст 43,6 \pm 2,7 года, длительность заболевания 20,5 \pm 11,8 года) из Голландии, Бельгии и Франции. Исходно пациенты мужского пола имели меньшую, по сравнению с женщинами, активность по BASDAI (3,2 и 3,9 соответственно; p=0,03) при более выраженном рентгенологическом прогрессировании согласно mSASSS (13,8 и 6,5 соответственно; p=0,02). Различий в отношении активности АС (ASDAS) или функционального статуса (BASFI) не было. У мужчин отмечалось достоверно лучшее, чем у женщин, физическое и психологическое состояние согласно опросникам ASQoL и SF-36MCS (p=0,02 и p<0,01 соответственно). Аналогичные данные были получены и при обследовании этой когорты пациентов через 12 лет. В российской когорте [FRI0209] больных ранним аксСпА (n=150; мужчин – 59, женщин – 91; ВБС<5 лет) мужчины были моложе, чем женщины (25 и 30 лет; p=0,000001). У них достоверно чаще выявляется HLA-B27-антиген (88 и 75%; p=0,048), рСИ (65,5 и 42,9%; p=0,007), энтезопатии пяточных областей по данным УЗИ (55,1 и 32,1% соответственно; p=0,01), выше острофазовые показатели воспаления (СОЭ и уровень СРБ). По функциональному индексу BASFI мужчины и женщины, включенные в это исследование, между собой не различались. В турецкой когорте [FRI0210] пациентов с АС (n=181; мужчин – 124, женщин – 57) также не было выявлено гендерных различий по индексу BASFI. ВБС (Берлинские критерии) у женщин встречалась достоверно чаще, чем у мужчин (87,7 и 66,1% соответственно; p=0,002), несмотря на одинаковый уровень СРБ. У женщин с АС также выявлен более высокий BASDAI (p=0,048). Шведские ревматологи выявили различия между пациентами мужского и женского пола по динамике мобильности позвоночника на фоне лечения иФНО α [SAT0268]. В исследование было включено 77 (57 мужчин и 20 женщин) пациентов с аксСпА. Исходно пациенты мужского и женского пола были сопоставимы по всем клиническим характеристикам. После 24 мес лечения иФНО α (всем больным эта терапия применялась впервые) улучшение по шкале BASMI было достоверно

выше у мужчин, чем у женщин (-1,0 \pm 1,2 и 0,1 \pm 0,6 соответственно; p=0,033). Динамика активности по BASDAI и функционального статуса по BASFI у пациентов мужского и женского пола не различалась.

Ряд работ на конгрессе был посвящен изучению минеральной плотности кости (МПК), остеопороза и переломов позвоночника при СпА. При АС в позвоночнике одновременно происходит усиление двух противоположных костных ремоделирующих процессов: патологическое формирование новой кости в кортикальной зоне позвонка, фасеточных суставах и связочном аппарате и чрезмерная потеря костной массы в центральной части тела позвонка, приводящая к остеопорозу (ОП). На конгрессе были доложены результаты впервые проведенного метаанализа [FRI0243], включившего 46 исследований МПК при АС (n=3420). Было показано, что у пациентов с АС имеется достоверное снижение МПК (p<0,0001) шейки бедренной кости (ШБК) по сравнению со здоровым контролем (n=1858) того же пола и возраста. Снижения МПК поясничного отдела позвоночника при АС выявлено не было. Известно, что показатели МПК позвоночника у больных АС часто повышены в связи с наличием синдесмофитов. По результатам метаанализа не было выявлено корреляции МПК ШБК с полом пациентов, воспалительной активностью (BASDAI, уровень СРБ, СОЭ), функциональным статусом (BASFI), индексом массы тела (ИМТ), о чем сообщалось в предшествующих работах. МПК ШБК коррелировала только с возрастом (p=0,02) и длительностью заболевания (p=0,007).

Шведские ревматологи представили результаты 5-летнего проспективного исследования МПК у больных АС [OP0039]. В 2009 г. в исследование было включено 204 пациента (57% мужчин, 43% женщин): медиана возраста – 49 [17; 78] лет, длительности заболевания – 24 [2; 55] года. Лечение иФНО α проводилось у 21% больных, 77% – получали НПВП, 30% – синтетические базисные противовоспалительные препараты. За 5-летний период наблюдения выявлены небольшие, но достоверные изменения МПК у больных АС: повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и снижение – в ШБК. Применение иФНО α способствовало повышению МПК как в позвоночнике, так и в ШБК. Фактором риска снижения МПК было наличие высокой активности АС (ASDAS, уровень СРБ) в течение длительного периода.

Во многих работах было показано, что повышенный уровень ФНО α , ИЛ6 и ИЛ17 в плазме крови больных АС может быть причиной ОП, так как эти цитокины способствуют дифференцировке остеокластов (ОК) и, следовательно, костной резорбции. Европейские и американские исследователи провели интересную совместную работу [FRI0192], в которой показали, что парадоксальным эффектом иФНО α также может быть стимуляция активности ОК у больных АС. После 6 мес лечения было отмечено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ17, тканевого фактора роста β и остеопротегерина, которые изначально были повышены у больных АС по сравнению со здоровыми донорами. Но в то же время терапия иФНО α сопровождалась повышением экспрессии генов, способствующих остеокластогенезу и дифференцировке ОК, что приводило к усилению костной резорбции. Эти противоречивые результаты требуют дальнейшего изучения.

Проблемы ОП при АС нельзя рассматривать в отрыве от костеобразования. В ряде предшествующих работ было показано, что при АС активизирован Wnt-сигнальный путь. Wnt-протеины способствуют активации, дифференцировке и пролиферации остеобластов и, следовательно, остеопролиферации. Ингибиторами Wnt-сигнального пути являются рецепторы-антагонисты, к которым, в частности, относятся белки Dickkopf-1 (DKK-1) и склеростин. В работе греческих исследователей [FRI0200] впервые была выявлена связь между повышенной концентрацией Dkk-1 и высоким уровнем острофазовых показателей воспаления (СОЭ; $p=0,009$; уровня СРБ; $p=0,017$) у больных АС. Концентрация Dkk-1 ($p=0,005$) и склеростина ($p=0,025$) была достоверно ниже у пациентов, имевших хотя бы один синдесмофит, по сравнению с больными, не имевшими синдесмофитов. Содержание Dkk-1 и склеростина отрицательно коррелировало со счетом синдесмофитов mSASSS. Авторы предполагают, что механизм развития ОП при высокой воспалительной активности АС может быть двояким: с одной стороны, провоспалительные цитокины вызывают активацию ОК, с другой – повышение сывороточной концентрации Dkk-1 через подавление Wnt-сигнального пути может способствовать снижению активности остеобластов.

Итальянские ревматологи [FRI0232] предложили новый неинвазивный метод исследования, позволяющий одновременно с определением МПК оценить микроструктуру кости (на том же денситометре), используя трабекулярную костную шкалу (ТКШ). Исследование микроархитектоники кости дает более объективную информацию о ее качестве, чем стандартная денситометрия, по крайней мере у пациентов с АС. Дефиницией нормальной микроархитектоники считали показатели ТКШ $>1,350$ ед.

При обследовании 19 пациентов с АС и 18 здоровых добровольцев того же пола и возраста было выявлено, что значения МПК и ТКШ поясничного отдела позвоночника достоверно выше у пациентов с АС, чем у здорового контроля ($p<0,05$ для обоих сравнений). При сравнении больных АС, не имевших ($n=14$; 74%) и имевших ($n=5$; 26%) переломы позвонков, оказалось, что у пациентов, имевших переломы, значения МПК были достоверно выше ($p=0,02$), а ТКШ – ниже ($p<0,01$), чем у больных без переломов позвонков. Таким образом, было показано, что у пациентов с АС МПК поясничного отдела позвоночника выше, чем у здоровых лиц. Одновременно выявлено низкое качество микроархитектоники кости, что указывает на имеющийся «парадокс» в костном метаболизме при этом заболевании.

Бельгийские исследователи [SAT0263] изучали частоту переломов позвонков у больных СпА в зависимости от клинической картины, МПК, наличия синдесмофитов и травмы в анамнезе. Было обследовано 390 больных СпА, у которых за период заболевания отмечалось снижение роста $>25\%$. У 48 (12,3%) пациентов из этой когорты диагностированы переломы позвонков, которые возникали начиная с 25-летнего возраста. Среди пациентов с переломами позвонков только у 1/6 части (14%) имелась непосредственная связь с травмой и был эпизод острых болей в спине. Большинство переломов локализовались в грудном отделе (93,8%) и почти в половине случаев (44,7%) носили множественный характер. Паци-

енты с переломами позвонков были старше больных, не имевших переломов (52,4 и 47,3 года соответственно; $p<0,01$), имели незначительное снижение МПК в ШБК (-1,0–0,7 соответственно; $p=0,06$), у них чаще имелся периферический артрит ($p<0,05$), был выше рентгенологический счет mSASSS (11,8 и 7,0 соответственно; $p<0,05$). Таким образом, переломы позвонков в бельгийской когорте пациентов с АС были связаны в основном с ригидностью позвоночника, а также со снижением МПК в ШБК.

Турецкие ревматологи представили анализ клинических данных 16 случаев спондилодисцита при АС [FRI0231]. Спондилодисцит является тяжелым осложнением АС, поскольку может привести к смертельному исходу из-за переломов позвоночника. Спондилодисцит может оказаться первым симптомом АС и может быть неправильно диагностирован как костный метастаз или инфекционный дисцит. Необходима ранняя диагностика спондилодисцита для немедленного начала противовоспалительной терапии и предотвращения переломов позвоночника.

В ряде предшествующих работ обсуждалась взаимосвязь ОП, а также частоты переломов позвоночника у больных АС с низким уровнем витамина D. Предполагалось, что гиповитаминоз D при СпА может быть связан с субклинически протекающим ВЗК и мальабсорбцией. Шведские ревматологи представили на конгрессе результаты своего исследования [SAT0279], противоречащие этим данным. В Швеции в связи с недостаточной инсоляцией уровень витамина D контролируется правильным рационом питания. Определяли уровень витамина D – 25(OH)D – в сыворотке крови у 203 пациентов с АС и 120 здоровых доноров, проживавших в Гетенберге, Швеция. Исследование проводили в зимние месяцы. Оказалось, что у 50% больных АС был выявлен низкий уровень витамина D: 25(OH)D <50 нмоль/л, – но эти показатели не отличались от показателей здоровых доноров. Ассоциации между снижением содержания витамина D и показателями фекального кальпротейна, гастроинтестинальной симптоматикой, активностью АС по ASDAS-СРБ, BASDAI, структурными изменениями в позвоночнике (mSASSS), МПК, переломами позвонков выявлено не было. Авторы исследования считают, что гиповитаминоз D у больных АС связан в первую очередь с недостаточным ультрафиолетовым облучением.

На конгрессе были представлены результаты международного исследования коморбидности при СпА [SAT0236] с участием 22 стран с четырех континентов. Было включено 3984 пациента: средний возраст 44 ± 14 лет, длительность заболевания 8 ± 9 лет, 65% – мужского пола, у 89% – поражение аксиального скелета, у 56% – периферический артрит, ASDAS-СРБ – $2,0\pm 1,1$, BASFI – $3,2\pm 2,7$; НПВП за последние 3 мес принимали 68%, когда-либо получали метотрексат – 33%, сульфасалазин – 44%, ГИБП – 44%. Наиболее частым коморбидным заболеванием оказался ОП (13%). Гастродуоденальные язвы были выявлены у 11% пациентов, сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) – у 4%, солидный рак – у 3%, гепатит В – у 3%. Среди наиболее частых факторов риска коморбидных заболеваний были: артериальная гипертензия – у 34% больных, курение за последние 3 года – у 29%, дислипидемия – у 27%, семей-

ный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы – по 15% в каждом случае. Исследование показало недостаточно высокий уровень диагностики и лечения коморбидных заболеваний у пациентов со СпА. Оно выявило также выраженные различия в обследовании пациентов со СпА в разных странах: исследование LDL-холестерина в течение последнего года проводилось у 8% пациентов на Тайване и у 98% – в Германии; стоматолога за последний год не посетил никто из больных в Китае и посетили 85% – в Голландии.

При изучении коморбидности при СпА большинство работ было посвящено кардиоваскулярной патологии и проблеме метаболического синдрома (МС).

При обследовании 410 пациентов со СпА [FRI0208] МС был выявлен у 107 (37%) из них, причем у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) чаще, чем у больных с АС (47 и 24% соответственно; $p < 0,001$). Обнаружены различия по распределению отдельных параметров этого синдрома между двумя формами СпА. Повышение уровня глюкозы крови и артериальная гипертензия при ПсА встречались достоверно чаще, чем при АС (32 и 16%; $p < 0,001$; 72,2 и 61,7%; $p = 0,035$ соответственно). При АС МС чаще отмечался у пациентов мужского пола ($p = 0,001$), была выявлена взаимосвязь между МС у больных АС и высокой активностью по BASDAI ($p < 0,001$). При АС ожирение является фактором, связанным как с активностью заболевания, так и с повышением кардиоваскулярного риска. При обследовании 267 пациентов (212 мужчин и 55 женщин) АС из ирландского регистра [FRI0211] у 183 (68,5%) из них было выявлено ожирение ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$). У пациентов с ожирением была выше активность по BASDAI ($p = 0,05$), отмечено достоверное ухудшение функционального статуса по BASFI ($p = 0,02$), более частое выявление артериальной гипертензии (30 и 13% соответственно). Эти результаты согласуются с данными обследования 159 голландских и норвежских пациентов с АС [FRI0214]. В этой работе было выявлено, что высокий $ИМТ (> 25 \text{ кг/м}^2)$ ассоциируется с мужским полом (71%; $p = 0,02$), высокой активностью по BASDAI ($p = 0,02$) и ASDAS ($p = 0,004$), увеличением числа традиционных факторов кардиоваскулярного риска, увеличением толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонной артерии ($p = 0,01$). В отличие от европейских стран, где МС чаще диагностируется среди мужчин, в Марокко при обследовании 103 пациентов с АС моложе 60 лет обнаружена ассоциация МС с женским полом [SAT0260].

Испанские ревматологи для выявления предикторов атеросклероза у больных СпА предложили новую шкалу риска атеросклероза [SAT0242]. Ста пациентам (средний возраст 47 ± 13 лет, 61% мужчин) было проведено УЗИ сонной артерии с определением ТКИМ. Признаками атеросклероза по данным УЗИ считали увеличение ТКИМ $> 0,9$ мм и/или обнаружение атеросклеротической бляшки. Атеросклероз по данным УЗИ был обнаружен у 18% пациентов. Предикторами атеросклероза были: мужской пол, возраст > 60 лет, объем талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин, систолическое давление > 130 мм рт. ст., уровень СРБ > 1 мг/дл. Исследователи предложили шкалу AROSpA (Age, Reactive C-protein, central Obesity, Sex, Systolic pressure, Score in SpA). В случае > 4 положительных результатов по шкале AROSpA

рекомендовали проводить УЗИ сонной артерии больным СпА для более раннего выявления атеросклероза. Среди голландских больных АС пожилого возраста (50–75 лет) с большой длительностью (22 ± 13 лет) заболевания, без кардиоваскулярной патологии в анамнезе, при целенаправленном обследовании [SAT0266] была выявлена высокая частота (20%) кардиальной дисфункции: дилатации корня аорты, дисфункции левого желудочка, клапанной регургитации, нарушения ритма, что потребовало лечения или дальнейшего наблюдения у кардиолога.

По данным канадских исследователей [SAT0272], риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с аксСпА на 36–49% выше, чем в популяции в целом (учитывались лица того же пола, возраста и социально-экономического положения). Обследование проводилось с 1995 по 2011 г. в провинции Онтарио (13,5 млн жителей и около 25 тыс. пациентов преимущественно с аксСпА).

Французские исследователи изучали причины смертности взрослого (старше 18 лет) населения Франции с 1979 по 2014 г. [SAT0273]. Было обнаружено, что, хотя в целом смертность населения Франции с 1979 г. уменьшается, уровень смертности от АС остается стабильным. Среди пациентов с АС достоверно выше, чем у населения в целом, смертность от респираторных заболеваний и инфекций, но ниже – от онкологических заболеваний.

На конгрессе, как и в предыдущие годы, обсуждалась проблема депрессии, усталости и плохого сна у пациентов с АС. Была выявлена корреляция [FRI0202] между психологическим статусом, чувством усталости, депрессией, плохим сном, качеством жизни (опросник ASQoL) и активностью АС (BASDAI), а также функциональным статусом (BASFI). Турецкие исследователи [FRI0229] впервые опробовали опросник PASS (Patient Acceptable Symptom State), отражающий субъективную оценку пациентом своего состояния здоровья, на группе пациентов с нр-аксСпА ($n = 95$) и сравнили результаты с группой больных АС ($n = 261$). Достоверных различий между ними выявлено не было. В предшествующих исследованиях было показано, что тревога и депрессия пациента оказывают влияние на результаты BASDAI. В отличие от тревоги и депрессии, которые являются изменяющимися состояниями, оптимизм – это стабильная персональная психологическая характеристика. При обследовании 206 пациентов с аксСпА [SAT0267] с использованием теста для оценки оптимизма – LOT-R (Life Orientation Test-Revised) – ассоциации между результатами LOT-R и BASDAI выявлено не было. Был сделан вывод, что BASDAI является достаточно действенным инструментом для определения активности СпА, так как особенности личности не оказывают влияния на результаты оценки.

В медицинской литературе последних лет освещались вопросы работоспособности при АС. Работоспособность при аксСпА изучена недостаточно. На конгрессе была представлена работа итальянских исследователей [FRI0225] по оценке работоспособности 91 пациента из когорты SPACE (пациенты с хронической болью в спине; длительность от 3 мес до 2 лет, начало в возрасте < 45 лет) из пяти европейских стран. Достоверных различий между группами пациентов с аксСпА и без

аксСпА выявлено не было. Было показано, что хроническая боль в спине влияет на абсентеизм, презентеизм и снижение работоспособности вне зависимости от причин боли.

Немецкие ревматологи исследовали новый электронный неинвазивный прибор, Eriomics spine device, для определения подвижности позвоночника [FRI0241]. Обследованы 133 человека, в том числе пациенты с АС (n=38), больные нр-аксСпА (n=27), больные с механической болью в спине (n=48) и здоровые добровольцы (n=20). Длительность обследования пациента составила 12±3 мин. У больных АС были худшие результаты подвижности позвоночника по всем показателям прибора.

При наблюдении за хронически больным в настоящее время особое внимание уделяется партнерству между врачом и пациентом. При обследовании 437 пациентов из DESIR-когорты [FRI0203] с ВБС и с предположительным диагнозом аксСпА оценивалась дискордантность (различия) общей оценки состояния здоровья по мнению паци-

ента и врача. Общая оценка пациентом была в среднем 4 балла из 10, в 1/3 (28%) случаев отмечалась дискордантность (различия >2 баллов), причем оценка пациента всегда была выше оценки врача.

Таким образом, прошедший в Риме конгресс EULAR показал большой интерес ревматологов всего мира к проблемам клинического многообразия и ранней диагностики СпА.

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

В тексте в квадратных скобках с буквенно-цифровой аббревиатурой указаны ссылки на тезисы в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2015; Volume 74, Supplement 2.

1. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):2958-67. doi: 10.1002/art.38792
2. 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(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
3. Sorensen J, Hetland ML. Decreases in diagnostic delay are supported by sensitivity analyses. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):e45. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205590
4. Brandt HC, Spiller I, Song I-H, et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1479-84. doi: 10.1136/ard.2006.068734
5. 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(11):2452-60. doi: 10.3899/jrheum.110070
6. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2012;72:1621-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201777
7. Braun A, Gnann H, Saracbası E, et al. Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care - the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1418-24. doi: 10.1093/rheumatology/ket115
8. Van Hooft L, Luime J, Han H, et al. Identifying axial spondyloarthritis in dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):446-53. doi: 10.1002/acr.22180
9. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewe R, et al. Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(8):1483-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207151
10. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibbel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
11. Weber U, Pedersen S, Ostergaard M, et al. Can erosions on MRI of the sacroiliac joints be reliably detected in patients with ankylosing spondylitis? - A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R124. doi: 10.1186/ar3854
12. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Development and preliminary validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging sacroiliac joint structural score. *J Rheumatol*. 2015;42(1):79-86. doi: 10.3899/jrheum.140519
13. Lee W, Reveille JD, Davis J. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):633-8. doi: 10.1136/ard.2006.060293

Тезисы докладов конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке». Казань, Татарстан

Современные подходы к терапии реактивных артритов

Белов Б.С., Шубин С.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

По данным Минздрава России, распространенность реактивного артрита (РеА) в России достаточно высока. В связи с этим вопросы своевременной диагностики и раннего назначения адекватной терапии РеА приобретают все большую значимость. Цель настоящего исследования — обобщить опыт применения медикаментозной терапии РеА (главным образом, антибиотиков) в НИИР и проанализировать данные современной литературы.

Материал и методы

Анализ 112 отечественных (база данных Научной электронной библиотеки eLibrary.ru) и 204 зарубежных источников (PubMed), содержащих ключевые слова: «реактивный артрит», «хламидийный артрит», «реактивный урогенный артрит».

Результаты/обсуждение

Признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии совершенно не эффективны при урогенном РеА. При адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%. По опыту, накопленному в НИИР, для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов, назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин). При этом частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%. В литературе имеются данные, свидетельствующие о высокой эффективности 6-месячных курсов комбинированной антибактериальной терапии (доксициклин + рифампицин или азитромицин + рифампицин), однако они требуют подтверждения в других исследованиях. Назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным. Во избежание некорректных результатов контрольное исследование на хламидиоз осуществляют не ранее чем через 3–4 нед после окончания курса антибиотикотерапии. Эффективность и безопасность медикаментозной иммунотерапии (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т. д.) в лечении урогенитального хламидиоза у больных РеА не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. Для лечения суставного синдрома применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах, а также глюко-

кортикоиды (бетаметазон, триамцинолон), которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. При наличии выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) глюкокортикоиды назначают внутрь в средних дозах. При хроническом течении РеА назначают сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн. Имеются данные об успешном применении ингибиторов фактора некроза опухоли α (инflixимаб, этанерцепт) при резистентных к терапии хронических вариантах РеА, однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения.

Выводы/заключение

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Немалая частота неудач является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α и инфекции: современное состояние проблемы

Белов Б.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

Внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) характеризовалось явным прогрессом в терапии ревматических заболеваний (РЗ), в частности ревматоидного артрита (РА) и спондилоартритов (СПА). Однако применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития коморбидных инфекций (КИ) разнообразной природы и локализации. Цель настоящего исследования — оценка значимости проблемы КИ у больных РА и СПА при лечении иФНО α на современном этапе.

Материал и методы

Проанализировано 483 литературных источника, содержащихся в базах данных eLibrary.ru и PubMed, по изучаемой проблеме за последние 5 лет.

Результаты/обсуждение

Во втором десятилетии XXI в. у больных РА при лечении иФНО α по-прежнему сохраняется повышенная частота серьезных КИ, что подтверждается данными национальных регистров. По данным Британского регистра биологических препаратов, у больных РА частота серьезных КИ при лечении иФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациенто-лет, и была максимальной в течение первых 6 мес лечения. Германскими исследователями показано, что применение иФНО α при РА повышает риск развития серьезных КИ в 2 раза по сравнению с базисными противовоспалительными препаратами.

При одновременном применении преднизолона в суточной дозе ≥ 15 мг риск КИ повышается до 4,7. В рамках аргентинского регистра BIOBADASAR риск развития КИ у больных РА при лечении иФНО α составил 5,49. По-прежнему большие опасения вызывает возможность развития туберкулеза, наибольшая частота которого зарегистрирована при лечении инфликсимабом. Туберкулез и другие оппортунистические инфекции значительно реже развивались при лечении этанерцептом. В абсолютном большинстве исследуемых когорт пневмонии занимали ведущее место в структуре серьезных КИ. У больных СпА при лечении иФНО α отмечена меньшая частота серьезных КИ – 0,7–4,3%. В соответствии с рекомендациями EULAR всем больным РА и СпА, получающим иФНО α , показана иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами.

Выводы/заключение

Повышенный риск развития КИ как наиболее частых нежелательных явлений по-прежнему остается феноменом, специфичным для всей группы иФНО α . Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Костная резорбция – кардинальный стигмат псориатического артрита

Бадюкин В.В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Псориатический артрит (ПсА) имеет большое число перекрестных симптомов с группой заболеваний, относящихся к спондилоартритам, и прежде всего – с реактивными артритами и анкилозирующим спондилитом. Наиболее значимым признаком, имеющим кардинальное значение при проведении дифференциальной диагностики, является костная резорбция, проявления которой до последнего времени мало изучены, включая и эффективность медикаментозной терапии.

Материал и методы

Всего обследовано 370 больных с достоверным диагнозом ПсА (207 мужчин и 163 женщины). Длительность заболевания колебалась от 2 нед до 44 лет. Среди обследованного контингента были пациенты с различными вариантами суставного синдрома и со всеми известными клиническими разновидностями псориаза. У 73,5% больных выявлена умеренная и максимальная воспалительная активность, у 43,5% имелись ПБ и ПП, у 14,9% – IV рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру). Основу исследования составили общеклинические методы, принятые в ревматологии. Исключали патологию почек и эндокринных органов, которые могли быть причиной остеопатии. Полипроекционная рентгенография костей и суставов включала обязательное исследование кистей, дистальных отделов стоп и таза, а также других вовлеченных в процесс суставов. В некоторых случаях проводили крупнокадровую рентгенографию.

Результаты/обсуждение

Костная резорбция проявлялась внутрисуставным и акральным остеолитом, а также истинной костной атрофией (уменьшение костной массы диафизов костей)

и имела место у 21,6% больных. Значительный литический процесс приводил к обезображивающему (мутилирующему) артриту. Клинические признаки костной резорбции при этом заболевании включали уменьшение объема дистальных фаланг и уменьшение площади ногтевых пластинок, укорочение пальцев кистей и/или стоп, увеличение объема мягких тканей пальцев (телескопические или сосискообразные пальцы, ivory деформация), разнонаправленные подвывихи, увеличение объема движений в пораженных суставах, латентное развитие остеолита с малой выраженностью болевого синдрома. Рентгенологические признаки проявлялись остеолитом ногтевой бугристости дистальной фаланги или всего ее объема, расширением суставной щели, внутрисуставным остеолитом (в пределах суставной капсулы), деформацией по типу «pencil-in-scap», остеолитом, распространяющимся за пределы суставной капсулы, облитерацией медуллярных каналов, уменьшением объема костной массы фаланг (истинная костная атрофия), сочетанием деструктивных и пролиферативных явлений (остеолиз и одновременно периоститы), сочетанием остеолита с формированием анкилозов и отсутствием или незначительной выраженностью остеопороза.

Выводы/заключение

В основе костной резорбции и ее ремоделирования лежит энтез-ассоциированная патология осложненного псориаза. Хотя патогенез этих изменений до конца не раскрыт, большинство исследователей полагают, что в ответ на экспрессию ФНО α , вырабатываемого в воспаленных энтезисах, костный мозг продуцирует повышенное количество CD14-моноцитов, которые, поступая в сустав, стимулируют образование и активацию остеокластов, ответственных за остеолитическую и эрозию суставных поверхностей. Эти данные свидетельствуют о целесообразности введения в лечебный комплекс ингибиторов ФНО α .

Нерешенные вопросы реактивных артритов

Бадюкин В.В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Оптимизировать диагностику и терапию реактивных артритов (РеА).

Материал и методы

Многочисленные собственные наблюдения и анализ данных литературы.

Результаты/обсуждение

До последнего времени не принято окончательное решение об этиологических факторах РеА. Помимо общеизвестных микроорганизмов, к триггерным факторам относят *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cyclospora*, *Clostridium difficile* и *Ureaplasma urealyticum*. Хотя РеА диагностируются все реже, заболеваемость ими не уменьшается (во всяком случае, постэнтероколитически). У больных с острым течением РеА, при котором наблюдаются бленноррагическая кератодермия, ладонно-подошвенный гиперкератоз и онихопатия, обычно диагностируют псориатический артрит, а хроническое течение, протекающее с вовлеченностью осевого скелета, моно- или олигоартритом нижних конечностей, нередко протекает под маской анкилозирующего спондилита или недифференцированного спондилоартрита (СпА), тем

более что все они отвечают критериям периферического СпА и имеют перекрестные симптомы с вышеперечисленными нозологическими формами. В синовиальной жидкости больных недифференцированным СпА методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) примерно в 50% случаев обнаруживают бактериальный антигенный материал, что свидетельствует о значении триггерной инфекции в инициации и клинической презентации этого заболевания. Трудности диагностики РеА связаны со следующими факторами: 1) малосимптомной и быстропроходящей клинической картиной триггерной инфекции, как урогенитальной, так и кишечной; 2) трудностью выявления причинного фактора, включая методы, позволяющие установить персистенцию микроорганизмов и их антигенов, а также малой доступностью в использовании этих методов и их квалифицированной интерпретации; 3) разнообразием дебюта; 4) появлением отдельных симптомов и синдромов в разные сроки от начала клинической презентации; 5) относительно небольшим числом больных с наличием типичной триады РеА (не более чем в половине случаев); 6) недостаточной осведомленностью врачей о проявлении четвертого характерного синдрома заболевания (поражение кожи и слизистых оболочек) и его гетерогенности; 7) отсутствием специфических клинических симптомов и специфических лабораторных и рентгенологических маркеров; 8) отсутствием настороженности в отношении возможности развития РеА в конкретных случаях. При РеА в большинстве случаев наблюдается полное выздоровление, хотя у каждого третьего больного развивается хроническое течение заболевания или происходит его трансформация в другие СпА, прежде всего анкилозирующий спондилит, что обычно случается спустя месяцы и годы после возникновения начальных проявлений инфекции, при этом персистенция триггерных микроорганизмов может и не быть. Антибактериальная монотерапия макролидами, тетрациклинами или фторхинолонами лишь в редких случаях приводит к положительному эффекту, в то время как комбинированное применение азитромицина или доксициклина с рифампином способствует полной клинической ремиссии и отрицательным ПЦР-результатам на выявление хламидийной инфекции при урогенном РеА.

Выводы/заключение

Для своевременного выявления РеА необходимо комплексное клиническое, рентгенологическое, бактериологическое, серологическое, молекулярно-биологическое и иммуногенетическое обследование больных. Эрадикация триггерных микроорганизмов и их антигенов способствует профилактике хронизации заболевания, которое нередко протекает под маской других ревматических заболеваний.

Персонализированный подход

к терапии анкилозирующего спондилита:

возможно ли поддержание долгосрочного ответа?

Дубинина Т.В., Румянцева О.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Несмотря на существование общих подходов к терапии анкилозирующего спондилита (АС), врачи часто сталкиваются с трудностями при выборе медикаментозной терапии, связанными с индивидуальными особенностями течения заболевания и переносимости лекарственных пре-

паратов. В связи с этим все чаще поднимается вопрос о персонализированном подходе к выбору тактики лечения, основанном на клинических проявлениях болезни, их выраженности, наличии факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояниях, предпочтениях и ожиданиях больного. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) значительно расширило возможности лечения АС и способствовало пересмотру тактики ведения данной категории больных. Было выявлено, что иФНО α достоверно уменьшают число и выраженность воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах через 24 нед терапии. Длительный опыт применения этих препаратов показывает, что достигнутый в начале терапии эффект может сохраняться в течение многих лет. Предикторами хорошего клинического ответа на иФНО α являются молодой возраст, небольшая длительность болезни, высокий уровень С-реактивного белка, а также наличие воспаления (остеита) в позвонках и других костных структурах по данным магнитно-резонансной томографии.

Алгоритм инструментального обследования пациента с воспалительной болью в спине

Дубинина Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Воспалительная боль в спине (ВБС) — характерный клинический признак анкилозирующего спондилита (АС). В 80% случаев она является первым симптомом этого заболевания. Для диагностики АС у пациента с ВБС используются различные методы визуализации.

Инструментальное обследование пациентов с ВБС должно начинаться с проведения стандартной рентгенографии (обзорный снимок костей таза). При относительно небольшой длительности ВБС (1–3 года) и отсутствии достоверных признаков сакроилиита на рентгенограмме костей таза целесообразно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) с обязательным использованием T1 и T2 STIR импульсных последовательностей в полукоронарной плоскости с толщиной среза не более 4 мм. Компьютерную томографию КПС целесообразно проводить в случае наличия сомнительных изменений по данным рентгенографии и отсутствия МРТ-признаков достоверного сакроилиита. До настоящего времени специфические лабораторные тесты для диагностики АС не разработаны. Показатели, отражающие активность системного воспаления (СОЭ и уровень С-реактивного белка), примерно в половине случаев могут быть в пределах нормальных значений и не соответствуют клинической активности заболевания. Без наличия ВБС или других признаков, характерных для АС (энтезиты, артрит, передний увеит и др.), HLA-B27 имеет низкую диагностическую значимость.

Тактика ведения больных периферическим и аксиальным спондилоартритом

с коморбидной патологией кишечника

Каратеев А.Е., Цурган А.В., Гонтаренко Н.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Коморбидные заболевания пищеварительной системы — серьезная проблема ревматологической практики. Ее значение определяется непосредственной угрозой

жизни, связанной с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной системы и повышением риска септических состояний, снижением качества жизни и существенными затруднениями при проведении противоревматической терапии. В настоящем сообщении рассмотрены вопросы выбора тактики лечения СпА с учетом сопутствующей патологии ЖКТ. Хорошо известна ассоциация СпА и воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона и язвенный колит. Большинство больных СпА регулярно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые способны вызывать развитие патологии тонкой кишки — так называемую НПВП-энтеропатию. Диагностика этой патологии должна основываться на комплексном обследовании, включающем оценку симптомов и применение неинвазивных лабораторных (таких как определение фекального кальпротектина) и эндоскопических методов. Наиболее рациональной терапевтической концепцией в случае сочетания СпА и заболеваний кишечника является применение лекарственных препаратов, которые доказали свою эффективность как при ревматической, так и при гастроэнтерологической патологии.

Новые Федеральные клинические рекомендации 2015 г. по лечению псориатического артрита

Кортаева Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, относится к группе периферических спондилоартритов (СпА) и наблюдается у 30% больных псориазом. Во всем мире существует понимание того, что ПсА — это серьезная междисциплинарная проблема, в решении которой должны принимать участие врачи дерматовенерологи и ревматологи.

В 2013 г. междисциплинарной группой из 10 специалистов были впервые разработаны в соответствии с утвержденными стандартами Федеральные клинические рекомендации по лечению псориатического артрита по профилю «Дерматовенерология» и «Ревматология», которые были обновлены в 2015 г. Данные рекомендации размещены в открытом доступе на сайте Минздрава России и доступны для практикующих врачей.

Клинические рекомендации построены по стандартному принципу. Кратко представлена общая клиническая характеристика основных проявлений ПсА: артрита, энтезита, спондилита, дактилита, — а также методы оценки активности заболевания и критерии ответа на терапию. Выделены факторы неблагоприятного прогноза ПсА — полиартрит, эрозии суставов, потребность в активном лечении при первом визите к врачу, предшествующий прием глюкокортикоидов, повышение СОЭ/СРБ. Представлены общие принципы диагностики ПсА, а также критерии CASPAR. Показано, что у больных ПсА повышен кардиоваскулярный риск по сравнению с популяцией, а также отмечается высокая распространенность метаболических нарушений, которые оказывают влияние на выбор и результаты терапии. В разделе рекомендаций по терапии сформулирован принцип, что ПсА — гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание, которое ну-

ждается в мультидисциплинарном подходе в терапии. Лечение пациентов с ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата осуществляет ревматолог. Больных ПсА с клинически значимым псориазом кожи и ногтей наблюдают дерматовенеролог и ревматолог. Выбор терапии основывается на тесном взаимодействии врача и пациента.

Цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии. Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, а также внутрисуставные глюкокортикоиды. При ПсА эффективность лечения рекомендуется оценивать каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения цели терапии — ремиссии или минимальной активности ПсА.

Выбор биологической терапии при псориатическом артрите, профиль пациента, практические рекомендации, клинические наблюдения

Логинова Е.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

В докладе представлены критерии назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) больным псориатическим артритом (ПсА) в соответствии с рекомендациями EULAR 2015 г. К этим критериям относятся активный ПсА, наличие факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, функциональные нарушения из-за активности болезни, эрозии суставов, предшествующий системный прием глюкокортикоидов), преимущественно аксиальная форма и тяжелый энтезит, умеренный и тяжелый псориаз, недостаточная эффективность и/или токсичность базисных противовоспалительных препаратов в течение 3 мес. Перечислены факторы, влияющие на выбор ГИБП у больных ПсА, среди которых — вариант течения болезни (преимущественно периферический артрит, спондилит, энтезит), наличие кардиоваскулярного риска, сердечно-сосудистой недостаточности, ожирения, латентной туберкулезной инфекции, возможность проведения комбинированной или монотерапии, простота и периодичность введения препарата, длительность персистенции в организме, быстрота наступления эффекта. Представлены клинические наблюдения больных с разными особенностями течения ПсА, повлиявшими на выбор ГИБП и эффект терапии.

Алгоритм диагностики поражения периферических суставов при спондилоартритах (артрит, энтезит, дактилит)

Логинова Е.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Основными проявлениями периферического спондилоартрита (СпА) в соответствии с критериями ASAS являются артрит, энтезит и дактилит в сочетании с одним из следующих признаков СпА: увеит, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, предшествующая инфекция, HLA-B27, сакроилиит по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии, воспалительная

боль в спине (когда-либо) и семейный анамнез СпА. Представлен алгоритм диагностики поражения периферических суставов при спондилоартритах (СпА), включающий сбор анамнеза, клинический осмотр, инструментальные методы обследования суставов (рентгенография, ультразвуковое исследование, МРТ, сцинтиграфия), дифференциальную диагностику, с использованием клинических примеров.

Ранняя диагностика псориатического артрита

Логина Е.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Ранний псориатический артрит (ПсА) – это артрит длительностью до 2 лет. Клиническими проявлениями раннего ПсА являются периферический артрит (часто олигоартрит) с асимметричным поражением суставов, вовлечение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, острый дактилит стоп и кистей, энтезит пяточных областей, может отмечаться воспалительная боль в шейном или поясничном отделах позвоночника. Раннее выявление симптомов ПсА важно для своевременного назначения адекватной противовоспалительной терапии. Представлен алгоритм ранней диагностики ПсА, включающий скрининг больных псориазом, клинический осмотр, инструментальные методы обследования (рентгенография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия), дифференциальную диагностику с другими ревматическими заболеваниями.

Вопросы длительной терапии аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Анкилозирующий спондилит (АС) является хроническим аутовоспалительным заболеванием с постепенным прогрессированием. Скорость и локализация этого прогрессирования, помимо генетических особенностей пациента, связаны в первую очередь с длительностью и выраженностью воспалительной активности заболевания и физической активности больного. Физическая активность, которая должна постоянно поддерживаться специально разработанным комплексом физических упражнений (лечебная физкультура), с одной стороны, влияет на функциональный потенциал больного, а с другой – замедляет прогрессирование и благотворно влияет на воспалительную активность болезни. Среди лекарственных препаратов основное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). Прием НПВП, которые являются препаратами первой линии при АС, должен быть постоянным, длительным, в полных терапевтических дозах до достижения клинической ремиссии. При сохранении ремиссии в течение 6 мес доза НПВП может быть снижена или пациент может перейти на прием по требованию. При неэффективности НПВП в течение как минимум 4 нед непрерывного приема пациенту следует назначить иФНО α . Хотя клиническая эффективность последних проявляется быстро, однако тормозить прогрессирование болезни они начинают через 4–6 лет постоянного лечения. При достижении

клинической ремиссии, которая должна длиться не менее 3 мес, можно начинать постепенное увеличение интервала введения. На фоне терапии иФНО α отмена НПВП не рекомендуется. Для увеличения срока эффективности иФНО α возможно назначение метотрексата или сульфасалазина, вне зависимости от наличия периферической симптоматики.

Диагностика нерентгенологического аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Современная концепция спондилоартритов (СпА) разделяет их на два клинических варианта – аксиальный СпА (аксСпА) и периферический СпА. В свою очередь аксСпА делят на нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС), которые удовлетворяют классификационным критериям ASAS (2011). В последнее время накапливается все больше клинических и научных данных, подтверждающих предположение, что нр-аксСпА является начальной стадией АС. Диагностика нр-аксСпА основывается на выявлении сходной с АС клинической картины при отсутствии рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита. Однако сакроилиит при данном состоянии можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T1 и STIR. При этом первый режим (T1) позволяет обнаружить очаги хронического воспаления, а второй (STIR) – острого воспаления, к которым относится отек костного мозга, локализованный околосуставно. Соответственно, при подозрении, что у пациента имеется нр-аксСпА, алгоритм диагностического поиска при наличии похожей на АС клинической картины, включающей в первую очередь наличие воспалительной боли в спине, должен состоять из общего анализа крови и мочи, определения уровня С-реактивного белка, типирование на наличие HLA-B27 и обзорный рентгеновский снимок таза. При отсутствии характерных для АС изменений на рентгенограмме следует провести МРТ-исследование с обязательным включением в протокол обследования режима STIR.

Федеральные рекомендации по лечению анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

В январе 2014 г. при Ассоциации ревматологов России (АРР) была организована экспертная группа по спондилоартритам ЭкСпА (Экспертная группа по изучению спондилоартритов), в которую вошли специалисты, активно работающие в этой области (*Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.И., Дубинина Т.В., Коротаева Т.В., Лапицина С.А., Никишина И.П., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Смирнов А.В.*), представители практической медицины (*Иванова О.Н., Несмеянова О.Б.*), активно изъявившие желание участвовать в работе такого совета, и представитель пациентской организации (*Ситало А.В.*). Тогда было решено, что первоочередной задачей ее работы должны стать упорядочение и разработка определенных терминов (понятий), используемых в данной области.

ти, и разработка отечественных рекомендаций по спондилоартритам (СпА), в том числе анкилозирующему спондилиту (АС). Работа над терминологией была завершена к началу 2015 г., соответствующая статья опубликована в 2015 г. в журнале «Научно-практическая ревматология». Работа над рекомендациями в настоящее время продолжается; разработанная часть, касающаяся терапии АС, подана в Минздрав России. В рекомендациях по АС обращается внимание на такие обязательные терапевтические опции при лечении, как лечебная физкультура и постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при высокой активности болезни. Их следует назначать пациентам незамедлительно после установления диагноза. При назначении НПВП обязательно следует учитывать индивидуальную непереносимость и факторы риска возникновения желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Использование сульфасалазина рекомендовано при наличии периферических артритов. При неэффективности двух последовательно назначенных НПВП в течение одного месяца пациентам следует назначать ингибиторы фактора некроза опухоли α . Перед их назначением обязательны скрининг на туберкулез и другие острые или хронические инфекции (в том числе микозы). Системный прием глюкокортикоидов, миорелаксантов и др. для лечения АС не рекомендуется.

Основные принципы использования нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите

Эрдес Ш.Ф.¹, Гайдукова И.З.², Ребров А.И.³, Оттева Э.Н.³, Бадюкин В.В.⁴, Бочкова А.Г.⁵, Бугрова О.В.⁶, Годзенко А.А.⁴, Дубиков А.А.⁷, Дубинина Т.В.¹, Иванова О.Н.⁸, Коротаева Т.В.¹, Лапина С.А.⁹, Несмеянова О.Б.¹⁰, Никишина И.П.¹, Раскина Т.А.¹¹, Румянцева О.А.¹, Ситало А.В.¹², Смирнов А.В.¹
¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ³КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁷ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; ⁸ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия

Основной целью терапии анкилозирующего спондилита (АС) является достижение ремиссии или минимальной клинической активности. Для этого в настоящее время в первую очередь используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а при их неэффективности – ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Основные принципы использования НПВП при АС следующие:

1. НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов с АС.
2. Пациентам с АС показано длительное применение НПВП. Постоянный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием факторов риска прогрессирования заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение частоты приема НПВП или отмена препарата возможны после достижения ремиссии по данным клинического, лабораторного исследования и магнитно-резонансной томографии.
3. Отсутствие факторов риска прогрессирования заболевания и/или наличие полного анкилоза позвоночника является показанием к назначению НПВП в режиме «по требованию».
4. Не показано преимущество какого-либо НПВП.
5. Неэффективность или неполная эффективность первого НПВП является показанием к замене его на другой препарат из группы НПВП. Абсолютно противопоказано одновременное использование двух и более НПВП.
6. При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости могут использоваться анальгетики.
7. Перед назначением НПВП необходимо оценить риск возникновения или ухудшения течения существующей желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой или почечной патологии и учесть риск нарушений в тромبوцитарном звене гемостаза.
8. При длительном назначении НПВП необходимо регулярно мониторировать безопасность лечения.
9. Назначение синтетических или генно-инженерных биологических препаратов не является основанием для отмены НПВП.

Вклад представителей Казанской медицинской школы в изучение спондилоартритов

Абдулганиева Д.И., Бомбина Л.К., Лапина С.А., Мясоутова Л.И., Абдракипов Р.З., Мухина Р.Г., Протопопов М.С.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Введение/цель

Описать роль представителей Казанской медицинской школы в изучении анкилозирующего спондилита (АС) и спондилоартропатий.

Материал и методы

Проанализированы работы казанских ученых, посвященные описанию спондилоартритов (СпА), изучению патогенеза и коморбидности при СпА, а также эффективности различных методов терапии СпА.

Результаты/обсуждение

Первое описание АС было представлено В.М. Бехтеревым в статье «Одервенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания», изданной в журнале «Врач» в 1892 году. На момент издания статьи В.М. Бехтерев являлся профессором кафедры психиатрии Казанского Императорского университета, куда был назначен летом 1885 г., а также консультировал больных в Казанском военном госпитале, большой земской больнице и вел частный прием больных. В упомянутой работе он подробно охарактеризовал 5 случаев значительного огра-

ничения подвижности позвоночника, сопровождавшихся неврологической симптоматикой. Проводилась дифференциация описанного состояния с «привычными ревматическими и паралитическими искривлениями позвоночника». Он отмечал, что болезнь развивается, «хотя и медленно, но, по-видимому, прогрессивно». В настоящее время первенство В.М. Бехтерева в описании клинической картины поздней стадии АС не оспаривается. В 1979 г. в Казани прошел пленум Всесоюзного научно-медицинского общества ревматологов «Болезнь Бехтерева и близкие к ней заболевания», организованный, совместно с Научно-исследовательским институтом ревматологии, профессорами В.А. Насоновой и Р.Ш. Абдрахмановой. Основатель Республиканского общества ревматологов Республики Татарстан Р.Ш. Абдрахманова занималась изучением патологии органов дыхания у пациентов с АС. Изучение различных аспектов болезни Бехтерева было продолжено профессором Ильдаром Газимджановичем Салиховым. Исследовались варианты дебюта АС, коморбидность при АС, апробировались различные, в том числе генно-инженерные, препараты. В 2005 г. была издана монография «Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит)», авторы — И.Г. Салихов, Р.А. Хабиров, Р.З. Абдракипов. На настоящий момент изучение различных аспектов АС продолжается группой учеников И.Г. Салихова. Изучаются особенности дебюта и вариантов течения АС (по данным регистра городского ревматологического центра), методы ранней диагностики АС (включая визуализацию), эффективность образовательных программ для пациентов с АС, взаимосвязь АС и воспалительных заболеваний кишечника, ранние особенности поражения сердечно-сосудистой системы, возможности ранней терапии АС. В 2015 г. группой казанских ученых было опубликовано описание останков, найденных в Болгарском городище (Республика Татарстан). Описанный скелет — наиболее древние останки с признаками АС, найденные на территории Российской Федерации.

Выводы/заключение

Представители Казанской медицинской школы сыграли значительную роль в развитии представлений о СпА.

Патология тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии

Агафонова Е.М., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Дёмина А.Б., Подряднова М.В., Красненко С.О., Старкова А.С., Урмова М.М.
ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

Патология тазобедренного сустава (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) в России выявляется в 46% случаев, но является причиной эндопротезирования «только» в 7% случаев. Цель — сравнить клинические проявления коксита с результатами МРТ ТБС у больных АС.

Материал и методы

Обследовано 63 больных (средний возраст $31,7 \pm 12,7$ года) с диагнозом АС (по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) и клиническими признаками поражения ТБС [боль в покое или при пассивных движениях ≥ 3 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) и/или ограничение движения], последовательно

поступивших на лечение в клинику. Средний возраст начала заболевания — $30,8 \pm 9,6$ года, HLA-B27 выявлен у 84% больных. Медиана [25-й; 75-й перцентили] продолжительности АС — 170,5 [35; 444] мес. BASDAI — $4,5 \pm 2,1$. Помимо клинического обследования всем больным проводилось магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Signa Exite (General Electrics, Германия) с напряженностью магнитного поля 0,35 Тесла, матрицей 288*192, в режимах T1 и T2 STIR.

Результаты/обсуждение

Медиана длительности коксита к моменту исследования составила 60 [20; 232] мес, а интенсивность боли по ЧРШ в ТБС — 4 [2; 6]. Наиболее частым воспалительным изменением (ВИ) по данным МРТ у больных с кокситом была жидкость в полости суставов — у 34 (54%) больных. Костномозговой отек (КМО) имели 23 (36,5%) пациента: КМО вертлужной впадины — 11 (18,7%), КМО головки — 13 (19,4%; $p=0,7$). Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между выраженностью боли по ЧРШ и МРТ ВИ ТБС (тест Спирмена $r=-0,28$; $t=-2,42$; $p=0,01$). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия КМО (1-я группа) или синовита (2-я группа). По результатам анализа было выявлено, что в 1-й группе ($n=23$) длительность АС составила, Ме (min–max), 221 (157–444) мес и во 2-й группе ($n=34$) — 93,95 (14–155) мес. Сравнительный анализ выявил следующие особенности лабораторных данных 1-й и 2-й групп: BASDAI — 4,85 (1,9–7,6) и 4,3 (0,9–8; $p=0,2$), BASFI — 4,8 (0,1–6,9) и 5,3 (1,2–9,74; $p=0,03$), ASDAS-СРБ — 3,7 (2,4–4,7) и 3,9 (2,8–4,6; $p=0,6$), СОЭ — 20,5 (5–65) и 14,5 (2–64) мм/ч ($p=0,02$), СРБ — 17,4 (0,8–45,6) и 22,52 (0,2–218) мг/мл ($p=0,03$).

Выводы/заключение

МРТ ТБС позволяет уточнить причину боли при сходных клинических проявлениях, локализованных в данной области, а также определить наличие у пациента синовита ТБС на ранних стадиях заболевания. Пациенты с КМО имеют большую длительность заболевания, тяжелые функциональные нарушения по индексу BASFI и высокую активность по СОЭ и СРБ. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения взаимосвязи клинических проявлений (уровень боли) коксита с данными МРТ.

Работоспособность пациентов со спондилоартритами — взаимосвязь с активностью заболевания и функциональным статусом пациентов

Акулова А.И., Мысин М.А., Гайдукова И.З., Ребров А.П.
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Цель — изучить трудоспособность пациентов со спондилоартритами (СпА), ее особенности и взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания.

Материал и методы

Обследовано 98 больных старше 18 лет со СпА, соответствовавших критериям ASAS для аксиального (2009) или периферического (2011) СпА, госпитализированных в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2014–2015 гг. Активность оценивали с применением индексов BASDAI, ASDAS-СРБ, функциональный статус — с помощью индекса BASFI. Для комплексной

оценки влияния болезни на здоровье пациента использовали индекс здоровья ASAS. Производительность труда оценивали по вопроснику WPAI по четырем показателям: абсентеизм, презентеизм, общее снижение производительности (ОСП), снижение повседневной активности (ПА). Для статистической обработки применяли ППП SPSS17.

Результаты/обсуждение

Возраст пациентов составил 38,5 [28; 48] года (Ме [25-й; 75-й перцентили]), возраст начала заболевания – 24,5 [18; 33] года, средняя длительность болезни на момент обследования – $145,8 \pm 112,0$ мес; 68 (69,4%) обследованных составляли мужчины, BASDAI – $5,1 \pm 2,2$, ASDAS – $3,3 \pm 1,0$, BASFI – 5 [2,6; 7,2], HLA-B27 выявлен у 45 (46%) больных. Работали 54 (55,1%) пациента, оставили работу 44 (44,9%) пациента по причине основного заболевания, 6 (6,1%) пациентов перешли на сокращенный рабочий день. У работающих и неработающих больных достоверно различались показатели функции (BASFI – 3,2 [1,1; 5,9] и 6,1 [4,6; 8,0] соответственно; $p=0,000$), длительность заболевания (71,6 [19; 167] и 190 [128; 273] мес соответственно; $p=0,000$), возраст пациентов (35 [25; 42] и 43,5 [36,5; 50] года; $p=0,001$). Инвалидность имел 21 (21,4%) пациент: III группы – 11 (11,2%) больных, II группы – 7 (7%), I группы – 2 (2%). Длительность заболевания составила у больных с III группой инвалидности 244 [178; 288] мес, со II группой – 244 [144; 338] мес, с I группой – 194 [180; 238] мес, у работающих – 85 [36; 174] мес ($p=0,002$ для различия показателей работающих и имеющих группу инвалидности). Показатели WPAI: у работающих абсентеизм составил 77,5 [5,5; 100]%, у 12 (22%) больных абсентеизм равен 0%, у 22 (40%) – 100%. Презентеизм составил 40 [20; 80]%. ОСП труда составило 100 [55; 100]%. ПА снижена на 60 [30; 80]%. Выявлены взаимосвязи между индексом BASDAI и абсентеизмом ($R=0,32$, $p=0,024$), ОСП ($R=0,44$, $p=0,001$) и снижением ПА ($R=0,69$, $p<0,05$).

Выводы/заключение

СПА приводят к значительным трудовым потерям: стойкой и временной утрате трудоспособности у 44,9% пациентов, снижению производительности труда, снижению повседневной активности. Неработающие пациенты имеют большие возраст, продолжительность болезни и более выраженные функциональные нарушения, чем работающие больные. Показатели трудоспособности взаимосвязаны с активностью болезни и функциональным статусом пациентов со СПА. Наиболее тесные взаимосвязи выявлены между работоспособностью и активностью заболевания по индексу BASDAI.

Результаты фенотипирования позвонков у больных со спондилоартритами

Акулова А.И., Гайдукова И.З., Мысин М.А., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Цель – выявить наличие, частоту и виды деформаций позвонков у пациентов со спондилоартритами (СПА).

Материал и методы

Обследовано 47 пациентов старше 18 лет со СПА, соответствовавших критериям ASAS для аксиального

(2009) или периферического (2011) СПА, госпитализированных в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2012–2013 гг. Пациентам выполняли рентгенографию шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника в двух проекциях. Снимки оценивались тремя независимыми экспертами вслепую, данные сопоставлялись. Были проанализированы выписки из карт стационарного больного. Для статистической обработки применяли ППП SPSS17.

Результаты/обсуждение

Средний возраст пациентов в исследуемой группе – $39,53 \pm 13,55$ года. Средняя длительность заболевания – $158,82 \pm 102,22$ мес. Состав по полу: 17 (36,2%) женщин, 30 (63,9%) мужчин. У 13 (27,7%) пациентов по данным карт стационарного больного зафиксирован системный остеопороз в качестве осложнения основного заболевания, у 1 (2,1%) пациентки – остеопения (подтверждено дваабсорбционной денситометрией). В грудном отделе ($n=18$) выявлено 16 (12,9%) деформированных позвонков из 124 проанализированных, 92 (42,6%) позвонка невозможно было анализировать. 12 (75% всех деформаций) позвонков имели деформацию по типу «рыбьего позвонка», 4 (25%) – клиновидную деформацию. Чаще всего деформации подвергались позвонки: Th_{VI} (6 случаев – 37,5% всех деформаций), Th_{II} – 3 случая, Th_{VII}, Th_X – по 2 случая, Th_{XII}, Th_{IV}, Th_{III} – по 1 случаю. Среднее количество деформированных позвонков на пациента составило $0,94 \pm 1,11$. В шейном отделе ($n=22$) выявлено 30 (33%) деформированных позвонков из 91 анализируемого, 63 (40,1%) позвонка не анализировались. Деформации по типу «рыбьего» – 28 (93,3%) позвонков, клиновидная деформация – 2 (6,7%) позвонка. Чаще всего деформации подвергались позвонки C_{IV} (9 случаев – 30%), C_V, C_{III} (по 8 случаев – по 26,6%) и C_{VI} (5 позвонков – 16,7%). Среднее количество деформированных позвонков на пациента составило $1,36 \pm 1,22$. В поясничном отделе ($n=28$) выявлено 12 (8,9%) деформированных позвонков из 134 анализируемых, 6 (4,3%) позвонков не анализировались. Чаще всего деформации подвергались L_V (9 случаев – 32,1%), L_{IV} (2 случая), L_{III} (1 случай). Все деформации по типу «рыбьих позвонков». Среднее количество деформированных позвонков на человека – $0,39 \pm 0,63$. Среднее количество деформированных позвонков на человека наибольшее в шейном отделе позвоночника, разница достоверна по сравнению с поясничным отделом позвоночника ($p=0,000$, t-критерий Стьюдента 3,641). Суммарно проанализировано 354 позвонка, из них деформировано 59 (16,7%). У пациентов с установленным диагнозом «остеопороз» ($n=13$) было оценено суммарно 102 позвонка, из них деформировано 13 (12,7%). У больных без диагноза «остеопороз» ($n=34$) проанализировано 252 позвонка, из них 46 (18,2%) деформировано.

Выводы/заключение

Деформации позвонков у проанализированных нами пациентов со спондилоартритами выявлены во всех отделах позвоночника. Чаще всего деформации позвонков встречались в шейном отделе, наиболее частая деформация – по типу «рыбьего позвонка». Наличие подтвержденного при дваабсорбционной денситометрии остеопороза не ассоциировалось с большей встречаемостью деформаций тел позвонков.

Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis

Aliakhunova M., Khan T., Khakimova R., Islamova D.

JSC «Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Введение/цель

To evaluate the incidence of risk factors for cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS): hypercholesterolemia, abdominal obesity, hyperuricemia, fibrinogen, C-reactive protein (CRP) and smoking.

Материал и методы

We examined 56 patients who were hospitalized in the rheumatology department of the center, including 29 patients with psoriatic arthritis and 27 patients with ankylosing spondylitis. The control group (CG) consisted of 29 healthy subjects, the average age of $42,9 \pm 9,3$ years old, living in Tashkent. The diagnosis of AS was fulfilled by modified New York criteria for AS. For the diagnosis of PsA was used the classification proposed by Badokin V.V. (2004). All patients underwent clinical examination and at all of them were evaluated the traditional risk factors for cardiovascular disease: smoking status, the presence of overweight and abdominal obesity, hypercholesterolemia, and additional levels of fibrinogen, CRP, immunological and immunogenetic indicators of activity of joint.

Результаты/обсуждение

According to the survey results revealed increasing BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ occurred significantly more frequently than in the control group, with PsA ($p = 0,001$) and AC ($p = 0,002$). Among patients with PsA proportion of patients with a high body mass was significantly greater than in the group of patients with AS ($p = 0,034$). Abdominal obesity in a group of patients with PsA was detected significantly more frequently than AC ($p = 0,047$). Hypercholesterolemia $> 5.0 \text{ mmol/L}$ significantly more frequently than in the control group, was recorded in patients with PsA and AS. No significant differences between groups of patients with hypercholesterolemia, PsA and AS have been identified. The average values of total cholesterol levels were significantly higher than in the control group, PsA patients ($p = 0,002$) and AC ($p = 0,039$). Increasing CRP $> 10 \text{ mg/l}$ registered in all groups of patients with PsA and AS. In the control group CRP levels $> 10 \text{ mg/l}$ is not registered in any case. The average level of CRP was significantly higher than in the control group, patients with PsA ($p = 0,037$), patients with AS do not differ from the CG. Factor smoking in the control group of healthy individuals is marked with the same frequency as in the group of patients with PsA. In the group of patients AS smoking occurred significantly more frequently than in the CG ($p = 0,034$), which can be explained by the predominance of male patients among patients with AS. Perhaps for this reason, among patients smoking occurred more often in patients with AS, PsA than $p = 0,001$, most of whom were women. Duration smoking group PsA patients did not differ from the control group, but in patients with AS was significantly higher than in the group of CG ($p = 0,001$).

Выводы/заключение

In patients with immunological diseases of the joints significantly more often detected high cholesterol, weight gain, than in healthy individuals. Among the traditional factors of cardiovascular risk of smoking fact often noted in AS than in the PsA. According to the frequency of occurrence of hypercholesterolemia, abdominal obesity differences between groups PsA and AS have been identified.

Оценка функции внешнего дыхания у больных анкилозирующим спондилитом

Алиахунова М.Ю., Хан Т.А., Исламова Д.Н., Хакимова Р.А.

АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Целью явилась оценка показателей функции внешнего дыхания у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы

В исследование было включено 100 больных с диагнозом АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Средний возраст пациентов составил $32,1 \pm 8,5$ года, средний возраст начала заболевания — $30,0 \pm 9,7$ года. Для оценки активности заболевания использовались индексы BASDAI и ASDAS-СРБ. Оценка функциональных нарушений у больных проводилась с помощью суммарного индекса BASFI и опросника HAQ. У всех имелись поражения илеосакральных сочленений разной стадии. Внешнее дыхание изучалось в покое на спирографе SPIROST FI SP-5000 Fukuda DENSHI с автоматической обработкой параметров. Определялись жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), индекс Тиффно (соотношение ОФВ1/ЖЕЛ) пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальная вентиляция легких (МВЛ).

Результаты/обсуждение

Преобладали лица, имеющие среднюю активность болезни, среднее значение индекса BASDAI > 2 , СРБ — $19,45 \text{ мг/л}$, СОЭ — $23\text{--}28 \text{ мм/ч}$. Для выявления особенностей нарушения и изучения исследуемых параметров болезни были разделены на две группы в зависимости от формы заболевания: первую группу составили больные с центральной формой, во вторую группу включены пациенты с ризомелической и периферической формами. ПОС и МВЛ у больных обеих групп сохранялись в пределах нормальных значений, при достоверно более низких параметрах у больных с центральной формой ($p < 0,05$). Такой симптом, как уменьшение высоты и склероз тел позвонков, выявил положительные корреляции с уровнем ФЖЕЛ и ОФВ1 ($r = 0,4$ и $r = 0,38$ соответственно). Таким образом, исследование выявило высокую частоту изменения ФВД у больных АС.

Выводы/заключение

Полученные результаты позволяют расширить возможности ранней диагностики поражений легких при АС, определить характер течения легочного процесса в связи со степенью вентиляционных нарушений, что имеет значение для своевременного назначения адекватной терапии.

Clinical features of ankylosing spondylitis in the progression of the disease

Aliakhunova M., Khan T., Khakimova R., Islamova D.

JSC «Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Введение/цель

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disorder of unknown cause primarily affects the axial skeleton. The purpose of our study was to investigate clinical features of

ankylosing spondylitis (AS) in patients in the progression of the disease.

Материал и методы

40 patients with AS (36 males, 4 females) at the ages from 18 to 50 years (mean 35 ± 0.8 years) were enrolled in the study. Diagnosis of AS was fulfilled by modified New York classification criteria. Duration since diagnosis was 13 ± 0.5 years. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index), Ritchie and Lansbury indexes were used in the assessing of disease activity, Tomayer's, Ott's and Forestier's tests were used to detect thoracic-spine mobility. X-ray examination of axial spine, sacroiliac and peripheral joints were conducted to all patients. 35% of patients had low disease activity (BASDAI 4). 80% of patients had axial spondyloarthritis, 20% had peripheral arthritis. Extraarticular manifestation were diagnosed in 60% of patients. The sacroiliitis was found in 95% (in 80% of all cases bilateral symmetric sacroiliitis took place). Enthesopathies were diagnosed in 40%.

Результаты/обсуждение

38 AS patients complained to back pain. At lesion of thoracic spine intercostals neuralgia which amplified at coughing and a deep inspiration was taped. At an early stage of the disease restriction of the chest rise was observed only in the morning, but already then it was possible to notice a kyphosis and kyphoscoliosis, and also an atrophy of muscles erector spinae. Appreciable changes in thoracic spine appeared later when in all cases the sacroiliitis already took place. 8 of 40 patients had a severe thoracic kyphosis and a cervical hyperlordosis. Flattening of the lumbar spine was found in 4 patients. On roentgenograms the flattening of a normal curvature forward contour of vertebrae, an ossification of intervertebral cartilage and formation of sindesmofits and spondylodiscitis were found.

Выводы/заключение

In summary, lesions of spine belongs practically to constant signs of ankylosing spondylitis, proceeds in the form of inflammatory or is more rare than a mechanical pain syndrome, is often observed early in the disease in the form of persistent pain caused by a spondylitis and spondyloarthritis.

Нарушения периферической микроциркуляции у больных анкилозирующим спондилитом с внесуставными проявлениями в виде острого переднего увеита

Анчугина Д.А., Бубликов Д.С.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Введение/цель

Поражение глаз отмечается у четверти больных анкилозирующим спондилитом (АС). При этом до четверти больных, имеющих острый передний увеит, имеют необратимую утрату зрения в отсутствие адекватного лечения данного проявления АС. Учитывая высокую распространенность в популяции АС, занимающего по частоте встречаемости второе место после ревматоидного артрита, проблема диагностики и профилактики офтальмологических нарушений у пациентов с АС является актуальной задачей. Цель — изучить параметры периферической микроциркуляции (ПМ) у больных АС с внесуставными проявлениями в виде острого переднего увеита.

Материал и методы

В исследование включены лица с достоверным диагнозом АС согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. ($n=34$). Средний возраст составил $44,05 \pm 2,40$ года. В исследование включены мужчины по причине большей распространенности у них данного заболевания. Поток крови в микрогемодиализаторном русле оценивали с помощью аппарата лазерной доплеровской флоуметрии ЛАКК-2 (Россия). Микроциркуляция исследовалась в пальмарной зоне IV пальца левой кисти. Пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от наличия острого переднего увеита — в первую группу включены лица с острым передним увеитом ($n=13$), во вторую — больные, не имеющие острого переднего увеита ($n=21$). Пациенты не различались статистически значимо по возрасту ($p=0,654$).

Результаты/обсуждение

ПМ в первой группе пациентов составила $11,86 \pm 2,18$ перфузионных единиц (пф. ед.), во второй группе — $13,08 \pm 2,01$ пф. ед. Различия считали статистически значимыми при $p=0,021$. Флакс в группе АС без острого переднего увеита составил $1,01 \pm 0,05$ пф. ед., что было статистически значимо ниже по отношению к группе больных, не имеющих данного офтальмологического проявления АС, в которой флакс составил $1,54 \pm 0,61$ пф. ед.

Выводы/заключение

Таким образом, пациенты с АС и острым передним увеитом имеют статистически значимые нарушения ПМ по сравнению с больными АС без данного офтальмологического проявления.

Клинико-функциональная эффективность артропластики тазобедренных суставов у пациентов со спондилоартритами

Ахтямов И.Ф.^{1,2}, Лапина С.А.^{1,2}, Гимадеева А.М.¹, Мингалеева Г.Ф.³, Гильмутдинов И.Ш.², Мясоутова Л.И.^{1,3}, Ардашев С.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; ³ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7» Минздрава Республики

Татарстан, Казань, Россия

Введение/цель

Поражение тазобедренного сустава (коксит) при спондилоартритах (СПА) является неблагоприятным прогностическим признаком и показателем активности основного заболевания. Прогрессирующий коксит в ряде случаев приводит к необходимости эндопротезирования (ЭП) сустава. При этом воспалительный субстрат внутри сустава является источником персистирующей активности в целом, что может создавать сложности после операции, затруднять реабилитацию, увеличивать риск инфекционных осложнений. Актуальным является совместное ведение таких пациентов ревматологом и ортопедом в периоперационном периоде. Цель — оценить результаты ЭП тазобедренных суставов у пациентов со СПА при совместном динамическом наблюдении ревматологом и ортопедом в течение первого года после операции.

Материал и методы

В рамках программы ревмоортопедической помощи пациентам с системными заболеваниями на базе

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан выполнено ЭП тазобедренных суставов 12 пациентам (средний возраст – $44,2 \pm 15,3$ года) со СпА, из них 8 – с анкилозирующим спондилитом (АС) и 4 – с псориатическим артритом (ПсА). На момент операции продолжительность заболевания составляла $13,3 \pm 7,9$ года, позитивными по HLA-B27 были 9 (75%) человек. СпА высокой активности по ASDAS был у 58,3% пациентов, у остальных – умеренной. Сакроилиит 1–2-й стадии выявлен у 3 (25%), 3-й – у 7 (58,3%), 4-й – у 2 (16,7%) пациентов. Принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в постоянном режиме на момент операции 11 (91,6%) пациентов, сульфасалазин – 5 (41,6%), метотрексат – 2 (16,7%). Этанерцепт до ЭП получал 1 (8,3%) пациент. Динамическое наблюдение ревматологом и ортопедом проводилось до операции, после нее, через 6 и 12 мес с оценкой интенсивности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), активности заболевания – BASDAI, ASDAS, функциональных нарушений – BASFI. Ревматологом рекомендовался комплекс упражнений, корригировалась дозы препаратов по необходимости.

Результаты/обсуждение

Уменьшение интенсивности боли по ВАШ наблюдалось уже в первый месяц после ЭП ($47,3 \pm 18,6$ мм), изначально она составляла $74,0 \pm 24,1$ мм, через 6 мес снизилась практически в 2 раза до $42,5 \pm 9,5$ мм ($p < 0,05$), через 12 мес – до $22,5 \pm 9,9$ мм ($p < 0,05$). После ЭП достоверно ($p < 0,05$) снизилась активность заболевания по ASDAS с первоначального $2,94 \pm 2,01$ до $1,68 \pm 1,35$ через 6 мес и $1,26 \pm 0,88$ балла к 12 мес после операции; по индексу BASDAI: с $6,24 \pm 3,91$ до $2,75 \pm 2,20$ через 6 мес и $2,65 \pm 1,53$ балла через 1 год наблюдения. После артропластики существенно ($p < 0,05$) улучшилась функциональная способность: индекс BASFI до операции – $5,48 \pm 3,29$, через 6 мес – $2,78 \pm 2,31$, через 1 год – $2,32 \pm 1,60$ балла. Осложнений после операции зарегистрировано не было.

Выводы/заключение

ЭП тазобедренных суставов у пациентов со СпА является эффективным не только в плане улучшения функциональной способности и купирования боли, но и для снижения активности заболевания в целом. Динамическое наблюдение ревматологом в периоперационный период способствует позитивной динамике в отношении активности СпА и качества жизни пациентов в течение первого года после операции.

Мультиморбидная патология у больных с псориатической болезнью: ретроспективное исследование госпитальной когорты больных псориазом

Баткаева Н.В.¹, Кортаева Т.В.², Баткаев Э.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

В последние десятилетия многие исследователи рассматривают псориаз как системное заболевание, при котором не только поражается кожа, но и развиваются патологические изменения в разных органах и системах. Цель исследования – изучение распространенности сопутствующей

патологии у стационарных больных с тяжелыми формами псориаза.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 585 больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в «Филиале Короленко» МНПЦДК в период 2010–2011 гг. На основании имеющейся медицинской документации была проанализирована структура сопутствующей патологии у данных больных. Средний возраст пациентов составил $49,2 \pm 0,6$ года. Мужчин было 348 (59,5%), женщин – 237 (40,5%). Средний возраст мужчин – $48,1 \pm 0,7$ года, женщин – $51,3 \pm 0,4$ года. Средняя продолжительность течения псориаза составила $11,6 \pm 0,6$ года. У всех пациентов ($n=585$) регистрировались тяжелые формы псориаза: у 220 (37,6%) пациентов был диагностирован псориатический артрит (ПсА; 1-я группа), у 365 (62,4%) кожный процесс носил распространенный характер (индекс PASI составлял 45–60 баллов; 2-я группа). Среднее значение индекса PASI составило $49,4 \pm 0,5$. Средний возраст больных 1-й группы – $53,3 \pm 0,9$ года, 2-й группы – $46,9 \pm 0,9$ года ($p < 0,001$). При сопоставлении исследуемых групп по полу в 1-й группе доля мужчин составляла 68,8%, женщин – 31,2%, во 2-й группе мужчин было 41,8%, женщин – 58,2%.

Результаты/обсуждение

Общее число пациентов с сопутствующими заболеваниями составило 434 человека (74,2%). Чаще всего регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – в 60,5% случаев от всей группы обследуемых. Так, в 1-й группе болезни системы кровообращения (код по МКБ-10 – I00–I99) регистрировались в 70,5% случаев, во 2-й группе – в 53,5% ($p < 0,05$). На втором месте по частоте были заболевания органов пищеварения (K00–K93) – в 52,5% случаев от всей группы обследуемых ($n=307$). Так, в 1-й группе болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) регистрировались в 57,3% случаев, во 2-й группе – в 45,2% ($p < 0,05$). Заболевания костно-мышечной системы (КМС) и соединительной ткани (M00–M99), не связанные с псориазом (ревматоидный артрит, остеоартроз), в 1-й группе регистрировались в 47,3% случаев, во 2-й группе – в 17,5% ($p < 0,05$). Сахарный диабет (СД) (E10–E14) в 1-й группе регистрировался в 15,4% случаев, во 2-й группе – в 13,4% ($p > 0,05$). Ожирение и метаболический синдром (E66) в первой группе регистрировались в 13,2% случаев, во второй группе – в 10,4% ($p < 0,05$). В связи с тем что средний возраст больных 1-й группы был значимо выше возраста больных 2-й группы, для устранения влияния фактора возраста на результаты был применен прямой метод стандартизации. Было установлено отсутствие статистически значимых различий частоты встречаемости заболеваний ССС, СД и ожирения при сравнении пациентов 1-й и 2-й групп ($p > 0,05$).

Выводы/заключение

Основные коморбидные заболевания, встречающиеся у стационарных больных тяжелыми формами псориаза, – заболевания ССС, ЖКТ, КМС, СД, ожирение, причем заболевания КМС и ЖКТ достоверно чаще встречаются у больных ПсА, который регистрировался у 37,6% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дополнительного тщательного обследования больных псориазом врачами других специальностей.

Успешный опыт взаимодействия федерального и региональных центров в рамках проекта «Телемедицина»

*Башкова И.Б., Прокотьева Т.В., Архитова А.В., Ряполов Б.Ф.
ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет
им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия*

Введение/цель

В регионах часто возникает необходимость получения пациентами с ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и др., консультаций в федеральных центрах по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или изменению режима проводимой терапии. Нередко это сопряжено с рядом сложностей: часть пациентов из-за тяжести состояния не могут добраться до Москвы, квоты на оказание высокотехнологичной медицинской помощи ограничены, выездные мастер-классы с участием специалистов-ревматологов федерального уровня происходят редко. В июне 2012 г. стартовал проект «Телемедицина». Он позволяет проводить клинические разборы ведущими специалистами Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва) с использованием современных технологий удаленного доступа.

Материал и методы

В рамках договоров между НИИР им. В.А. Насоновой и Республиканской клинической больницы (Чебоксары) за 3 года были проведены телемедицинские консультации 38 пациентов и/или их медицинских документов. Из них было 16 пациентов с РА, 22 – с АС. Проведение консультаций включало несколько этапов: подготовка врачом подробной выписки из медицинских документов, подача заявки на проведение консультации, согласование в трехдневный срок даты и времени консультации, проведение вебинара, получение официального заключения от консультанта в течение 5 дней. За это время консультации проводились проф. Ш.Ф. Эрдесом, проф. Д.Е. Каратеевым, проф. Г.В. Лукиной, к.м.н. Е.Л. Лучихиной, к.м.н. Н.М. Кошелевой.

Результаты/обсуждение

В рамках проекта проведено 9 вебинаров. Консультации проводились с целью выбора тактики ведения больных в связи с неэффективностью/непереносимостью терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; n=30), развитием вторичной резистентности к ГИБП (n=8). Профиль пациентов с РА: преимущественно женщины (94%) в возрасте от 25 до 62 лет (средний возраст $46,6 \pm 9,6$ года), с поздней клинической стадией (у 75% пациентов), со средней длительностью РА $15,0 \pm 9,1$ года, с высокой активностью (DAS28 – $6,3 \pm 1,9$), выраженными деструктивными изменениями (у 81% пациентов – III–IV стадия), в 69% случаев серопозитивных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, с отсутствием ответа на терапию тремя-четырьмя БПВП (в 81% случаев), в 88% случаев получающих глюкокортикоиды (ГК), с осложнениями РА (вторичный амилоидоз – у 5 человек, асептический некроз бедренной кости – у 5). Профиль пациентов с АС: преимущественно мужчины (86%) в возрасте от 21 года до 54 лет (средний возраст $40,4 \pm 11,4$ года), в 64% случаев – с поздней стадией, средней длительностью АС $15,5 \pm 8,9$ года, с высокой активностью (BASDAI – $6,6 \pm 1,6$), с внепозвоночными проявлениями в 100% случаев, в том числе с кокситом (45%), с внескелетными про-

явлениями (23%), в 36% случаев с развитием вторичной нефропатии, с отсутствием ответа на БПВП и получающих системные ГК в 82% случаев. 20 пациентам ГИБП были назначены впервые (инфликсимаб – 13 человек, этанерцепт – 3, адалимумаб – 1, ритуксимаб – 2, тоцилизумаб – 1); 8 пациентам рекомендована замена на другой ГИБП (этанерцепт – 6, адалимумаб – 1, тоцилизумаб – 1). В 7 случаях инициация терапии ГИБП рекомендована после дообследования: количественного определения ДНК HBV (n=4), исключения внепочечного туберкулеза (n=3). Двум пациентам рекомендовано продолжить подбор БПВП вследствие умеренной активности заболевания. Одной пациентке с РА этанерцепт был отменен в связи с беременностью.

Выводы/заключение

До октября 2012 г. в Чувашии ГИБП получали 15 человек. В настоящее время ГИБП получают уже 53 человека, из них у 28 пациентов подобная терапия стала возможной благодаря проведенным вебинарам.

Влияние курения на показатели функции внешнего дыхания у больных анкилозирующим спондилитом

*Белоглазов В.А., Кошукова Г.Н., Паневская Г.Н., Доля Е.М.
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского, Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия*

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание суставов с преимущественной локализацией процесса в крестцово-подвздошных сочленениях, суставах позвоночника и паравертебральных мягких тканях. Из вовлечения других органов и систем при АС чаще всего наблюдаются поражения глаз, нарушение сердечной проводимости, реж – поражения почек, нервной системы и легких. Вместе с тем данные литературы о патологии легких недостаточны. Наиболее характерным изменением со стороны органов дыхания у больных АС считается развитие апикального фиброза легких. Цель – изучить функцию внешнего дыхания (ФВД) у больных АС и влияние курения на показатели ФВД.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 43 больных АС с длительностью заболевания от 7 до 15 лет. Все наблюдаемые были пациентами мужского пола, средний возраст $36,4 \pm 6,1$ года. У всех пациентов диагностирована центральная форма АС с 1-й степенью активности заболевания. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и длительности течения АС. Пациенты 1-й группы (n=22) отрицали регулярное табакокурение, пациенты 2-й группы (n=21) имели стаж табакокурения более 10 пачко-лет. Всем пациентам наряду со стандартным клинико-лабораторным и рентгенологическим исследованием проводилась спирометрия.

Результаты/обсуждение

Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на затруднение дыхания при умеренной физической нагрузке как на вдохе, так и на выдохе, что расценивалось как одышка смешанного характера. Наличие продуктивного кашля более 3 мес отмечали 18,6% пациентов, причем 3 пациента входили в 1-ю группу и 5 – во 2-ю. Показатели дыхательной экскурсии грудной клетки были снижены у пациентов обеих групп и имели статистически достоверную

разницу значений: $3,5 \pm 0,19$ см (I – 3,0; III – 3,5) у пациентов 1-й группы и $3,0 \pm 0,23$ см (I – 2,5; III – 3,5) у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$). Показатели жизненной емкости легких были снижены у больных обеих групп и соответствовали 1-й степени вентиляционной недостаточности, однако не имели статистически значимых различий: $74,77 \pm 1,45\%$ в 1-й группе и $72,1 \pm 1,26\%$ во 2-й ($p = 0,172$). Максимальное различие выявлено при сравнении показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду: $71,05 \pm 1,25\%$ у пациентов 1-й группы и $62,57 \pm 1,51\%$ – во 2-й ($p < 0,001$).

Выводы/заключение

Таким образом, у всех больных АС при длительном течении заболевания обнаружены рестриктивные нарушения ФВД. Присоединение синдрома бронхиальной обструкции выявлено в группе пациентов-курильщиков, что усугубляет поражение легких у больных АС.

Оценка воспалительных болей в спине и структурных изменений аксиального скелета при воспалительных заболеваниях кишечника

Белюсова Е.Н., Абдулганиева Д.И., Одинова А.Х., Закиров Р.Х., Протопопов М.С.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Введение/цель

Поражение опорно-двигательного аппарата – одно из наиболее распространенных внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Выявление поражения аксиального скелета при ВЗК часто требует коррекции тактики лечения. Цель – изучить частоту воспалительных болей в спине и выявить признаки поражения аксиального скелета по данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (КПС) у пациентов с ВЗК.

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 27 пациентов с установленным диагнозом язвенного колита (ЯК) – 17 (62,9%) – и болезни Крона (БК) – 10 (37,1%). Средний возраст пациентов – $46 \pm 1,34$ года. Наличие и характеристика воспалительной боли в спине оценивали по критериям ASAS (2009). При наличии признаков воспалительной боли пациентам проводилась визуализация поясничного отдела позвоночника и КПС посредством рентгенографии (7 пациентов) и МРТ в импульсных последовательностях T1 и STIR (8 пациентов). МРТ также была проведена одному пациенту, у которого ранее уже фиксировались рентгенологические изменения в КПС.

Результаты/обсуждение

Наличие болей в спине отмечали 25 пациентов с ВЗК (92,6% опрошенных), у 15 (55,6%) они были длительными (в течение 3 мес и более). На момент осмотра боли в спине присутствовали у 12 (44,4%) пациентов. Дебют болей в спине в возрасте до 40 лет отмечали 20 (74%) пациентов; постепенное начало болей отмечалось у 17 (63%); уменьшение болей после физических нагрузок – у 15 (55,6%); усиление болей в покое наблюдалось у 12 (44,4%); боли в спине в ночное время отмечали 13 (48,1%) пациентов. Требованиям критериев ASAS для воспалительной боли в спине (4 критерия из 5) соответствовали 10 (37%) пациентов: 6 с ЯК, 4 с БК. На рентгенографии изменения были выявлены у 5 (71%) пациентов: 2 пациента – односторонний сакроилиит 2-й стадии, 1 пациент – двусторонний са-

кроилиит 2-й стадии, 2 пациента – сакроилиит 4-й стадии. У 2 пациентов выявлены синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника. Требованиям рентгенологического критерия Нью-Йоркских классификационных критериев для анкилозирующего спондилита соответствовали 3 пациента. По данным МРТ у 7 (87,5%) были выявлены признаки остейта КПС (у 2 – верифицированный диагноз анкилозирующего спондилита). У пациента с 3 из 5 признаков воспалительной боли по критериям ASAS также были признаки остейта КПС на МРТ.

Выводы/заключение

Воспалительная боль в спине по критериям ASAS была выявлена у 37% пациентов с ВЗК. В этой группе отмечалась высокая частота изменений по данным рентгенографии (71%) и МРТ (87,5%).

Анализ эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α у пациентов с анкилозирующим спондилитом (собственный опыт)

Богданова Е. А., Несмеянова О. Б.

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) поражает в основном лиц молодого трудоспособного возраста и является одной из причин инвалидизации и смертности населения. К лекарственным средствам, рекомендуемым Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АС (2013), относятся: нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). При анализе данных множества исследований установлено, что при развернутой и поздней стадии АС иФНО α часто дают хороший клинический эффект. Целью нашего наблюдательного нерандомизированного исследования была оценка эффективности препаратов группы иФНО α (голимумаб, этанерцепт, адалимумаб) у пациентов с АС, находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ ЧОКБ в период 2014–2015 гг.

Материал и методы

13 больных АС (11 мужчин и 2 женщины) в комплексе лечения получали терапию различными иФНО α . Средний возраст больных составил $38,5 \pm 2,2$ года (от 26 до 50 лет), средняя длительность болезни – $5,8 \pm 1,2$ года (от 8 мес до 16,8 года). Терапия иФНО α была непрерывной в течение 6 мес. 5 больных получали голимумаб, 4 – адалимумаб, 4 – этанерцепт. Введение препаратов проводилось согласно инструкции по применению. У всех больных оценивались клинические признаки (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов, энтезитов по MASES), лабораторные показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ), Басовский индекс активности АС (BASDAI), общая активность основного заболевания пациентом (ОАОЗП) до начала терапии, через 3 и 6 мес от начала лечения. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Statistica 13.0. Сравнения проводились с помощью непараметрических критериев. Различия считались достоверными при уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты/обсуждение

Анализ проводился в группах в зависимости от назначенного препарата. Исходно группы были сопостави-

мы по всем оцениваемым параметрам ($p=0,14-0,89$, критерий Краскелла–Уоллиса). При анализе в группах лечения наблюдалось выраженное уменьшение средних значений всех оцениваемых показателей на сроке 3 мес с дальнейшим не менее интенсивным снижением к 6 мес относительно исходных значений, однако статистически достоверные различия были получены только по некоторым показателям (ЧБС, СОЭ, СРБ, BASDAI, ОАОЗП) в группе пациентов, получавших голимумаб ($p=0,04$ для всех перечисленных параметров, критерий Вилкоксона) на сроках 3 и 6 мес. При анализе различий оцениваемых параметров в группах лечения на сроках 3 и 6 мес от начала терапии статистической разницы не выявлено ($p=0,2-1,0$, критерий Краскелла–Уоллиса). При анализе в генеральной совокупности больных получено статистически значимое улучшение по всем оцениваемым критериям ($p=0,001-0,003$, критерий Вилкоксона) на обоих сроках наблюдения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности терапии иФНО α в отношении уменьшения ЧБС и ЧПС, энтезитов, снижения показателей СОЭ, СРБ, BASDAI, оценки общей активности основного заболевания пациентом. Учитывая малое количество больных в каждой группе лечения, статистически достоверных различий в эффективности исследуемых препаратов не получено.

Выводы/заключение

Препараты группы иФНО α , а именно – голимумаб, адалимумаб, этанерцепт, эффективны в лечении пациентов с АС. Значимый эффект терапии наступает через 3 мес терапии и продолжает нарастать к 6-му месяцу. Для сравнительной оценки эффективности каждого из препаратов необходимо большее количество наблюдений.

Лечение больных анкилозирующим спондилитом низкоинтенсивным лазерным излучением

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Барсукова Н.А.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) поражает и инвалидизирует пациентов молодого, трудоспособного возраста, сопровождается постоянными болями, скованностью в позвоночном столбе. Это ограничивает функциональные возможности позвоночника и ухудшает качество жизни больных АС. Кроме того, хронический воспалительный процесс, применяемые для лечения нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) увеличивают риск развития сердечно-сосудистой патологии, поражение органов пищеварения. Использование света лазеров в медицинских целях значительно расширило возможности терапии больных с АС. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) оказывает выраженный обезболивающий, противовоспалительный, десенсибилизирующий, гипохолестеринемический эффект. Цель – оценить клиническую эффективность и сроки временной нетрудоспособности у работающих пациентов с АС, пролеченных НИЛИ.

Материал и методы

Контролируемое исследование применения НИЛИ было осуществлено у 32 пациентов с достоверным АС (женщин – 5,4%, мужчин – 94,6%). Средний возраст боль-

ных составил $44,4 \pm 6,12$ года, средняя длительность заболевания – 6,6 года. Использовались рентгенологические, функциональные, в том числе биохимические и лабораторные, исследования. У большинства пациентов констатировались умеренная активность воспалительного процесса, двусторонний сакроилит 2–3-й стадии. В испытуемой группе (группа 1) больные получали НИЛИ и НПВП, в группе контроля (группа 2) – только традиционную терапию (ТТ) НПВП. Эффективность лечения оценивали по индексу активности АС – BASDAI. Этот индекс используется не только для диагностики степени активности АС, но и, прежде всего, для оценки эффективности терапии. Отдельно оценивалась ночная боль в позвоночнике и боль в позвоночнике в течение суток с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в миллиметрах. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты/обсуждение

Отмечено, что в группе 1 боль по ВАШ ночью достоверно уменьшилась через 8–10 дней на $22,3 \pm 1,12$, боль в позвоночнике в течение суток также значительно снизилась. Динамика уменьшения BASDAI в те же сроки составила $2,5 \pm 0,88$ ($p < 0,05$). Сроки временной утраты трудоспособности в группе пациентов, пролеченных НИЛИ и ТТ, составили $18,4 \pm 2,32$ дня; в группе 2, пролеченной ТТ, динамика перечисленных показателей была несущественной, средние сроки временной утраты трудоспособности были $-24,8 \pm 3,42$ дня ($p > 0,001$). Показатели группы 1 достоверно отличались от показателей группы 2 ($p < 0,05$). Достоверная положительная динамика уменьшения BASDAI, боли по ВАШ в группе 1 наблюдалась и на 25–28-й день лечения ($p < 0,001$). Значительное улучшение течения заболевания в группе 1 объясняется выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием НИЛИ и потенцированием НИЛИ действия НПВП. В дальнейшем это позволит уменьшить дозы применяемых НПВП.

Выводы/заключение

Таким образом, оценка индекса BASDAI, ночной боли в позвоночнике, боли в течение суток по ВАШ показала достоверное улучшение течения заболевания под воздействием двухнедельного курса НИЛИ и ТТ при сравнении с исходным значением и показателями группы 2. Значительно сократились сроки временной утраты трудоспособности в группе 1 при сравнении сроков нетрудоспособности с пациентами контрольной группы. Применение НИЛИ в комплексной терапии пациентов АС показало достоверное преимущество данной схемы лечения.

Опыт использования первого биосимиляра инфликсимаба СТ-Р13 в лечении анкилозирующего спондилита

Волкова М.В., Кундер Е.В., Сапего Т.В., Петрович Д.М.
УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Введение/цель

Биосимиляр инфликсимаба СТ-Р13 (Фламмэгис), произведенный компанией Celltrion, был одобрен для использования Европейским медицинским агентством в 2013 г., после того как биоаналогичность СТ-Р13 оригинальному препарату инфликсимаба компании Remicade была доказана в рандомизированных многоцентровых исследованиях PLANETRA (для пациентов с ревматоидным артритом) и PLANETAS (для пациентов с анкилозирую-

щим спондилитом – АС). Цель работы – оценить клиническую эффективность лечения биосимиляром СТ-Р13 (Фламэгис) при АС в реальной клинической практике.

Материал и методы

В исследование включено 10 пациентов с АС (8 мужчин и 2 женщины). Диагноз устанавливался с соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями. Медиана возраста пациентов составила 40 лет. Показаниями для назначения биосимиляра СТ-Р13 служили высокая и очень высокая активность заболевания по ASDAS при стандартной терапии. Стандартная терапия при АС включала использование нестероидных противовоспалительных препаратов в стандартных дозировках в предшествующие 6 мес. Двое из 10 пациентов имели очень высокую активность заболевания, 8 – высокую активность заболевания. Биосимиляр СТ-Р13 применяли в дозировке 3–5 мг/кг массы тела. Все пациенты получили как минимум три инфузии препарата на 0, 2, 6-й неделях лечения. Оценивались клинические и лабораторные данные до начала лечения и на 14-й неделе терапии. Проводилась оценка комбинированных индексов определения активности ASDAS и подвижности позвоночника BASMI. Результаты сравнивали при помощи методов непараметрической статистики (тест Вилкоксона).

Результаты/обсуждение

Все 10 пациентов ответили на лечение биосимиляром СТ-Р13. У 2 из 10 наблюдали значительное клиническое улучшение по ASDAS ($\Delta > 2$), у 8 – клиническое улучшение ($\Delta > 1,1$). Показатели индекса ASDAS значимо отличались до лечения [Ме 2,70 (ДИ 2,34–3,93)] и на 14-й неделе лечения [Ме 1,75 (ДИ 0,99–2,63), $p=0,0039$]. Наблюдалось уменьшение индекса BASMI на 14-й неделе лечения [Ме 2,60 (ДИ 1,60–5,19)] по сравнению с первоначальными значениями [Ме 3,80 (ДИ 2,40–5,1), $p=0,0312$]. В течение периода лечения у 1 пациента наблюдалась нежелательная реакция – крапивница, которая развилась через 2 ч после 3-й инфузии и была купирована введением 60 мг преднизолона внутривенно.

Выводы/заключение

Нами проведен анализ собственных результатов использования биосимиляра СТ-Р13 (Фламэгис) при лечении пациентов с АС в ревматологическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты продемонстрировали клиническое улучшение в динамике лечения. Использование биосимиляра СТ-Р13 позволяет сократить стоимость терапии без потери «драматической» эффективности лечения биологическими препаратами у пациентов с АС.

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность больных спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, – результаты 10-летнего наблюдения

Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В.,

Хондакарян Э.В., Акулова А.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Сердечно-сосудистые события являются основной причиной смертности больных артритами. Сведений о сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при спондилоартритах (СПА) в литературе недостаточно, в свя-

зи с чем целью нашей работы явился анализ сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СПА.

Материал и методы

В исследование включили 676 пациентов со СПА, наблюдавшихся на базе ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в течение более 10 лет (2004–2015), из которых 363 больных СПА наблюдались не менее 10 лет и не имели манифестных сердечно-сосудистых событий на момент вступления в исследование, кроме наличия артериальной гипертензии (АГ) I–II стадий, из них 278 пациентов наблюдались с аксиальным СПА (акСПА), включающим анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический акСПА (нр-акСПА), 85 – с псориатическим артритом (ПсА). 150 случайно отобранных здоровых лиц без СПА составили группу контроля. В течение 10 лет фиксировали новые сердечно-сосудистые события, такие как кардиальная смерть, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) и/или мозга, появление/дестабилизация АГ, нарушения ритма или проводимости. Статистический анализ выполняли с применением пакета прикладных программ SPSS и GraphPrizm. Учитывали абсолютные и относительные частоты событий, рассчитывали риск их развития относительно показателей лиц контроля и популяционных значений (RR, HR) и их 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты/обсуждение

Возраст больных СПА на момент начала исследования составил $40,1 \pm 14,1$ года ($n=363$), больных акСПА – $40,0 \pm 11,4$ года ($n=278$), больных ПсА – $40,55 \pm 10,6$ года ($n=85$), лиц группы контроля – $39 \pm 11,2$ года ($n=150$). Мужчины составили 69,7% больных СПА, 76,3% больных акСПА, 48,2% больных ПсА и 56% лиц группы контроля. За 10 лет наблюдения стенокардия зафиксирована у 57 (15,7%) больных СПА, ИМ – у 41 (11,3%), инфаркт мозга – у 9 (2,47%), АГ – у 200 (55%) пациентов, нарушения ритма – у 55 (15,2%), нарушения проводимости – у 48 (13,22%) пациентов, умерло 9 (2,47%) пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) появилась у 16 из 150 лиц группы контроля, у 64 пациентов с акСПА из 278 (RR 2,5; ДИ 1,39–4,51), у 33 из 85 больных ПсА (RR 4,16; ДИ 2,36–7,33). ИМ за 10 лет произошел у 28 больных с акСПА (RR 1,77; ДИ 1,5–2,1), у 14 пациентов ПсА (RR 4,3; ДИ 2,5–14,5), у 3 лиц группы контроля (RR 1,24; 0,96–1,59, по сравнению с популяционным). Риск ИМ у больных ПсА превысил риск у здоровых лиц: OR 6,7 (ДИ 3,05–12,44; $p < 0,0001$), при акСПА превысил риск у здоровых лиц: OR 2,5 (ДИ 1,39–4,51; $p < 0,0001$). АГ зафиксирована у 132 лиц с акСПА (RR 2,23; ДИ 1,6–3,1), у 56 пациентов со СПА (RR 3,09; ДИ 2,19–4,35) и у 32 лиц контрольной группы. Сердечно-сосудистая смертность больных со СПА превосходила показатели лиц контроля (тест Мантель–Кокс; $p < 0,0001$). При акСПА умерло 2 пациента из 278, смертность сопоставима с показателями в группе контроля (умерло 0 человек из 150), HR 4,6 (ДИ 0,4–10,6). При ПсА умерло 7 больных из 85, смертность превосходит как показатели лиц без СПА: HR 8,0 (ДИ 5,7–16,1), так и показатели смертности при акСПА: HR 9,9 (ДИ 6,0–18,1).

Выводы/заключение

Заболеваемость ИБС, ИМ, АГ у лиц с акСПА и ПсА превосходит заболеваемость лиц без СПА и популяционные показатели. При этом смертность больных ПсА превосходит показатели лиц без СПА и ожидаемые популяци-

онные показатели, а смертность больных аксСпА сопоставима с показателями лиц без СпА.

Первый опыт деэскалационного применения нестероидного противовоспалительного препарата (амтолметин гуацила) в лечении активного анкилозирующего спондилита – результаты исследования КОРОНА

Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондкарян Э.В
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии в лечении анкилозирующего спондилита (АС). НПВП при АС принято назначать длительно в высоких и/или максимальных дозах. Вместе с тем нельзя исключить эффективность деэскалационной схемы применения НПВП, при которой изначально максимальная доза снижается до минимальной поддерживающей, которую пациент принимает длительно, предотвращая потерю полученного эффекта от лечения. Цель – изучить эффективность деэскалационной схемы применения амтолметин гуацила (АМГ) у пациентов с активным АС.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с активным АС (индекс BASDAI $\geq 4,0$), которым исходно назначали АМГ в дозе 1800 мг в сутки в течение 2 нед, затем снижали дозу до 600 мг в сутки. Исходно и на неделях 2, 4, 12 исследовали активность АС: боль в спине по числовой ранговой шкале (ЧРШ), индексы BASDAI, ASDAS, уровень С-реактивного белка (СРБ), СОЭ. Для изучения функциональных способностей больных определяли индекс BASFI. Применяли пакет прикладных программ SPSS17. Для каждого показателя рассчитывали медиану и квартили (Ме [25-й; 75-й перцентили]), для оценки различий связанных выборок рассчитывали критерий Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

На фоне применения максимальной дозы АМГ было достигнуто снижение активности АС и улучшение функциональных способностей больных ко 2-й неделе: индекс BASDAI уменьшился с 5,2 [4,6; 6,35] до 3,6 [3,12; 4,4], ASDAS – с 3,2 [2,8; 3,73] до 2,46 [2,11; 2,87], BASFI – с 4,25 [2,6; 6,85] до 3,95 [2,42; 5,25], СРБ – с 11,8 [5,23; 22,7] до 8,65 [4,4; 16,25] мг/л ($p < 0,0001$ для всех), СОЭ снизилась с 13,5 [6,25; 23,0] до 9,5 [5,0; 17,0] мм/ч ($p = 0,02$). Снижение боли во ЧРШ на 2 пункта и более на 2-й неделе было достигнуто у 51 из 60 больных. Уменьшение дозы АМГ до поддерживающей ассоциировалось с продолжающимся нарастанием положительного эффекта лечения. На неделе 12 индекс BASDAI составил 2,3 [1,22; 3,18], ASDAS – 1,79 [1,43; 2,28], BASFI – 2,95 [1,4; 4,2], СРБ – 6,25 [2,87; 9,45] мг/л, СОЭ – 10 [5,0; 15,0] мм/ч ($p < 0,001$) для различий показателей недели 12 с соответствующими показателями недели 2 и недели 0 (критерий Уилкоксона).

Выводы/заключение

Деэскалационная схема применения АМГ в лечении больных АС в краткосрочной перспективе клинически и лабораторно эффективна.

Опыт диагностики сочетанных ревматических заболеваний

Гапонова Т.В., Беляева И.Б., Ломарева Н.И. Петрова М.С.
СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

Введение/цель

Сочетание нескольких аутоиммунных ревматических заболеваний у одного пациента – явление в ревматологии нечастое. Представляем клинический случай сочетания неспецифического аортоартериита и анкилозирующего спондилита.

Материал и методы

Нами обследован пациент С., 37 лет, с жалобами на умеренные рецидивирующие боли во всех отделах позвоночника воспалительного характера с 22 лет, утреннюю скованность в спине, длящуюся 3 ч, общую слабость, нагрузочные боли в левой стопе, левом плечевом суставе, эпизоды беспричинной субфебрильной температуры до 37,4 °С, похудание на 5 кг за 4 мес, периодическое повышение артериального давления (АД) в течение 4 лет максимально до 200/140 мм рт. ст., сопровождающееся головными болями. Пациент постоянно принимал гипотензивные препараты и диклофенак при болях в суставах и спине. При объективном осмотре у пациента выявлено отсутствие пульса на левой лучевой артерии, положительный симптом Кушелевского с обеих сторон, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (симптом Томайера 10 см, остальные симптомы анкилозирующего спондилита без отклонений), артритов выявлено не было. Проводилось обследование: общеклиническое, генетическое, иммунологическое, рентгенологическое, эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная ангиография шеи.

Результаты/обсуждение

Лабораторное исследование показало активность II степени: уровень С-реактивного белка 22,9 мг/л (норма < 6 мг/л), СОЭ 20 мм/ч (< 15 мм/ч); антинуклеарный фактор отрицательный ($< 1:160$), ЦИК 0,063 ($< 0,08$), определен положительный HLA-B27-антиген. При рентгенологическом исследовании выявлены двусторонний сакроилиит 3-й стадии, обызвествление передней продольной связки поясничного отдела позвоночника, артрозные изменения суставов стоп II стадии. При триплексном сканировании выявлены слева стенозы общей сонной артерии (85%), внутренней сонной (75%) и наружной сонной (75%) артерий, справа – пролонгированный стеноз общей сонной артерии (40–60%), стеноз бифуркации общей сонной артерии (75%) и стеноз внутренней сонной артерии (в устье 60%), не ассоциированные с атеросклерозом, что подтверждалось данными магнитно-резонансной ангиографии. У пациента были верифицированы два диагноза: 1) неспецифический аортоартериит активность 2; 2) анкилозирующий спондилит стадия 3, активность 2, функциональный класс 2. Пациенту была начата терапия глюкокортикоидами и метотрексатом с положительным эффектом.

Выводы/заключение

Наличие у больного симптомов, не укладывающихся в одну нозологию, может указывать на сочетание у него нескольких ревматических заболеваний и требует последовательного обследования пациента с целью окончательной верификации диагноза.

Эффективность противовоспалительной терапии увеита

*Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцова О.А.³,
Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.³*

¹ГБОУ 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

Введение/цель

Рецидивирующий увеит существенно ухудшает прогноз у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и требует своевременной активной терапии. Препараты, используемые для лечения АС, не всегда эффективно воздействуют на увеит. Цель – сравнить влияние разных противовоспалительных препаратов на частоту обострений увеита у больных АС

Материал и методы

Ретроспективно оценены 159 пациентов с АС, имевших по крайней мере один эпизод увеита в течение болезни. 62 пациента принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на протяжении всего периода наблюдения, средняя длительность лечения – $7,2 \pm 6,4$ года. У 9 из них средняя частота увеита составила более 3 атак в год, у 53 – не более 3 атак в год. 49 из 159 человек получали комбинированную терапию, включавшую сульфасалазин (СУЛЬФ) 2 г в сутки и НПВП в течение не менее 1 года. У 6 из 49 пациентов было часто рецидивирующее течение увеита – более 3 эпизодов в год, у 43 – не более 3 эпизодов в год. 48 из 159 пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α): 25 – инфликсимаб, 15 – адалимумаб, 9 – этанерцепт, средней продолжительностью 3,7 (3,5–5) [1; 9] года. Средняя длительность лечения от первой атаки увеита до начала приема ингибиторов ФНО α составила 6,5 (5–9,7) [1; 30] года: 18 из 48 пациентов принимали только НПВП, 30 – НПВП и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая СУЛЬФ (n=23), метотрексат (n=4), циклоспорин (n=4).

Результаты/обсуждение

Среднее число обострений увеита в группе пациентов, принимавших только НПВП (n=62), составило $2,06 \pm 2,04$ в год, в группе комбинированной терапии НПВП и СУЛЬФ (n=49) – $1,41 \pm 1,83$ в год (p=0,08). Среди пациентов с частотой атак увеита не более 3 в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии НПВП + СУЛЬФ было достоверно меньше, чем при монотерапии НПВП: $0,99 \pm 0,87$ и $1,37 \pm 0,91$ соответственно (p=0,04). Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии НПВП + СУЛЬФ: $5,7 \pm 2,5$ и $5,5 \pm 2,7$ соответственно (p=0,9). В группе пациентов, получавших ингибиторы ФНО α (n=48), среднее число обострений увеита в период терапии НПВП и БПВП составило 2,2 в год, в период терапии ингибиторами ФНО α – 0,6 в год (p=0,0007). У 19 из 48 пациентов (40%) не было обострений увеита в период лечения ингибиторами ФНО α . У пациентов, получавших инфликсимаб, частота атак увеита снизилась с 1,9 до 0,4 эпизода в год (p=0,002), адалимумаб – с 3,25 до 0,7 (p=0,04), этанерцепт – с 1,2 до 0,09 (p=0,001).

Выводы/заключение

У больных АС с нетяжелым течением увеита (не более 3 атак в год) комбинированная терапия НПВП

и СУЛЬФ достоверно снижает частоту обострений, но существенно не уменьшает частоту атак при часто рецидивирующем течении. Ингибиторы ФНО α достоверно уменьшают частоту обострений увеита у пациентов с АС.

Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита

*Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцова О.А.³,
Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.³*

¹ГБОУ 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

Введение/цель

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 АС в собственной клинической практике

Материал и методы

418 пациентов с АС (Нью-Йоркские критерии, 1984) обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2005 по 2014 г. 144 пациентам проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). В качестве внескелетных проявлений учитывались увеит, поражение сердца (нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов), воспалительные заболевания кишечника, гломерулонефрит, псориаз.

Результаты/обсуждение

Внескелетные проявления выявлены у 202 из 418 пациентов (48%). У 126 (29%) был увеит, 123 (97%) из них были HLA-B27-позитивны. У 33 (26%) из 126 было течение с частыми рецидивами, 39 (30%) имели осложнения с нарушением зрения. У 58 (13,8%) было нарушение сердечной проводимости, в том числе у 28 – атриовентрикулярная (АВ-) блокада (у 5 – полная АВ-блокада с имплантацией электрокардиостимулятора), у 30 – внутрисердечная блокада. Все пациенты с АВ-блокадой были HLA-B27-позитивны. У 67 (46,5%) из 144 пациентов на ЭхоКГ были выявлены изменения аорты и клапанов сердца, 66 (98,5%) из них были HLA-B27-позитивны. Утолщение/дилатация аорты была выявлена у 49 (34%) человек, утолщение аортального/митрального клапана определялось у 54 (37,5%). Регургитация 3–4-й степени отмечена у 9 (6%) из 144; 7 было выполнено протезирование клапана. Гломерулонефрит с гематурией (предположительно IgA-нефропатия) наблюдался у 16 (3,8%) из 418 человек, у 3 была почечная недостаточность. Воспалительное заболевание кишечника (язвенный колит или болезнь Крона) диагностировано у 14 (3,3%) из 418 (у всех нетяжелого течения), псориаз – у 12 (2,8%), все – HLA-B27-позитивны. У 89 (44%) из 202 было сочетание двух и более внескелетных проявлений.

Выводы/заключение

Почти у половины больных АС наблюдаются различные внескелетные проявления, из них наиболее частые и клинически значимые – увеит и поражение сердца. Внескелетные проявления тесно ассоциированы с HLA-B27 и имеют тенденцию к накоплению у одного пациента.

Динамика минеральной плотности кости у пациентов российской когорты CoРСАр

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцова О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Тодзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

Изучить динамику минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела (ПО) позвоночника и шейки бедренной кости (ШБК) за 12 мес наблюдения у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА).

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 47 пациентов (20 мужчин и 27 женщин) аксСпА (критерии ASAS 2009 г.) с длительностью воспалительной боли в спине ≤ 2 лет хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Результаты/обсуждение

Исходно медиана Z-критерия составила: -0,6 (-1,3; -0,2) для ШБК, -0,7 (-1,8; -0,3) для ПО позвоночника. Показатели МПК ШБК у женщин были достоверно ниже, чем у мужчин: -1,0 (-1,5; -0,3) и 0,0 (-0,75; -0,4) соответственно ($p=0,0065$). Исходно низкие показатели МПК хотя бы в одном отделе выявлены у 8 (17%) больных (4 мужчин и 4 женщин): у всех 8 больных – в ПО позвоночника, у троих одновременно – в ШБК. При обследовании через 12 мес среди 8 (17%) пациентов, исходно имевших остеопению, у 3 больных (все лица женского пола) были выявлены нормальные показатели МПК. Среди пациентов с исходно нормальными показателями МПК у 1 больного (мужского пола) была выявлена остеопения ПО позвоночника. Таким образом, при обследовании через 12 мес низкие показатели МПК наблюдались у меньшего числа больных, чем исходно: 8 (17%) и 6 (12,8%) соответственно. Через 12 мес наблюдения остеопения ПО позвоночника выявлялась достоверно чаще у мужчин (5 из 20; 25%), чем у женщин (1 из 27; 3,8%; $p=0,043$). Все 3 пациента, у которых за 12 мес активного наблюдения нормализовались показатели МПК, постоянно получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одному больному были проведены 3 инфузии инфликсимаба.

Выводы/заключение

У больных аксСпА когорты CoРСАр показатели МПК ШБК исходно были достоверно ниже у лиц женского пола. Через год активного наблюдения низкая костная масса была выявлена у меньшего числа больных, чем исходно. При обследовании через 12 мес остеопения ПО позвоночника достоверно чаще определялась у мужчин. Дальнейшее наблюдение за больными аксСпА позволит на большем клиническом материале оценить роль НПВП в нормализации показателей МПК на фоне снижения активности воспаления.

Миорелаксанты в терапии анкилозирующего спондилита

Дубинина Т.В., Кузьяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

В амбулаторной практике у 53,1% больных анкилозирующим спондилитом (АС) миорелаксанты используются для комбинированной терапии в сочетании с не-

стероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Отсутствие четких рекомендаций по применению миорелаксантов при АС, с одной стороны, делает прием этих лекарств бесконтрольным, а с другой – существенно ограничивает терапевтические возможности. Цель – изучить краткосрочный эффект и безопасность применения толперизона гидрохлорида (ТГХ, Мидокалм®) у больных АС на фоне групповых занятий лечебной физкультурой (ЛФК).

Материал и методы

В исследование включено 40 больных с достоверным диагнозом АС, в возрасте старше 18 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы: в первой ($n=20$) пациенты получали НПВП в сочетании с ЛФК, во второй ($n=20$) – НПВП, ЛФК и ТГХ в дозе 450 мг/сут. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, активности и функциональным нарушениям. Исходно и после завершения исследования определялись следующие параметры: индекс BASDAI, BASFI, общая оценка активности болезни пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), оценка эффективности ЛФК пациентом (ЧРШ, где 0 – очень эффективна, 10 – не эффективна), контроль переносимости ТГХ (учет неблагоприятных реакций). Определялась подвижность позвоночника с использованием тестов, входящих в индекс BASMI, и экскурсии грудной клетки.

Результаты/обсуждение

На фоне ЛФК в обеих группах было отмечено достоверное увеличение объема движений ($p<0,03$) при измерении экскурсии грудной клетки и выполнении модифицированного теста Шобера, уменьшение индекса BASDAI ($p<0,01$) и индекса BASFI ($p<0,009$), а также общей оценки активности болезни пациентом ($p<0,02$) по сравнению с исходным уровнем. При этом в группе II по данным модифицированного теста Шобера увеличение подвижности было достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе I. Оценка эффективности ЛФК по мнению пациента в группе I за время наблюдения достоверно не изменилась, тогда как в группе II в конце исследования она достоверно увеличилась по сравнению с исходными данными ($p<0,01$). Достоверных различий в динамике индексов BASDAI и BASFI между группами не было. При выполнении тестов, входящих в индекс BASMI, интенсивный прирост объема движений отмечался после третьего занятия ЛФК. У пациентов группы I он шел скачкообразно, тогда как в группе II – более быстро и равномерно. У больных группы II в ходе исследования серьезных неблагоприятных реакций на фоне приема ТГХ зарегистрировано не было.

Выводы/заключение

Включение ТГХ в лечение больных АС способствует повышению эффективности ЛФК. Требуется дальнейшее исследование по применению миорелаксантов, в том числе ТГХ, при АС с целью создания рекомендаций по использованию данного класса препаратов при этом заболевании.

Клинико-экономический анализ прямых затрат на диагностику и фармакотерапию реактивного артрита в условиях современной амбулаторно-поликлинической практики

*Журавлева М.О., Коровина Е.В., Твердохлебова Е.Д.
ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия*

Введение/цель

Реактивный артрит (РеА) является весьма распространенным заболеванием. Показатель заболеваемости им в Российской Федерации у детей составил 92,2, а у взрослых – 41,6 на 100 тыс. лиц соответствующего возраста. Частота реактивных артритов в структуре ревматических заболеваний в разных странах мира составляет от 8 до 41%. В 15–50% случаев наблюдается хроническое течение заболевания, которое нередко является причиной длительной нетрудоспособности пациентов. Кроме снижения качества жизни больных, финансовые расходы на лечение РеА приводят к значительным экономическим потерям и являются тяжелым экономическим бременем для системы здравоохранения России. В настоящее время идет поиск новых схем лечения и оценка фармакологических средств не только с точки зрения их действенности и безопасности, но и с точки зрения их эффективности и экономичности. Цель – оценить прямые клинико-экономические затраты на диагностику и фармакотерапию реактивного артрита в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы

Рассчитывались прямые затраты на лекарственные препараты с учетом дозировок и длительности курса лечения, с использованием Стандартов первичной медико-санитарной помощи; на медицинские услуги, коррекцию развивающихся побочных эффектов, дополнительное лечение в случае недостаточной эффективности исходной терапии. Медицинские услуги включали в себя: врачебный прием, необходимые консультации, услуги сестринского процесса, оплата рабочего времени, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. В исследование включены 195 больных, обратившихся в поликлинику с РеА, удовлетворяющие диагностическим критериям, принятым на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. Средний возраст пациентов составил 38,7±11,3 года. Больные РеА были разделены на 4 группы. Пациентам 1-й группы (n=30) азитромицин (Сумамед) назначался в первый день 1 г, затем еще 4 дня по 500 мг, пациентам 2-й группы (n=60) – по 1 г на 1, 7, 14-й дни, пациентам 3-й группы (n=55) – по 500 мг в течение 3 дней в неделю, курс лечения – 1 мес, пациентам 4-й группы (n=50) назначался доксициклин по 100 мг 2 раза в день. Кроме того, все больные получали нимесулид (Найз, Dr. Reddy'S Laboratorie) по 100 мг 2 раза в день, антимикотическую терапию (флуконазол 150 мг в неделю), местное лечение мирамистином с первого дня антибактериальной терапии и долгит-кремом.

Результаты/обсуждение

Прямые затраты в 1-й и 2-й группах составили 4266 руб. на настоящий момент (февраль 2016 г.) в 3-й – 4728 руб., в 4-й – 3410 руб. У пациентов 1-й и 4-й групп после антибактериальной терапии элиминации инфекции не было, что потребовало повторного курса. Прямые затраты увеличились больше чем у половины больных

1-й группы на 2362,78 руб. и 4-й группы на 1506,78 руб. Однако среди пациентов 1-й группы побочные эффекты встречались реже и затрат на их коррекцию не требовалось. В остальных группах затраты на лечение побочных действий препаратов были сопоставимы и составили 943,72 руб.

Выводы/заключение

Таким образом, прямые клинико-экономические затраты были меньше при применении более длительных схем антибиотикотерапии. Решение о том, каким способом лечить пациента, остается прерогативой врача и самого пациента, с учетом особенностей каждого конкретного клинического случая.

Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты)

*Иващенко Н.Ф., Аксенова Т.А.,
Маккавеева О.Н., Царенок С.Ю.
ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия*

Введение/цель

Известно, что повышение жесткости артериального русла является независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциируется с увеличением частоты инсульта, ишемической болезни сердца, расслаивающей аневризмы аорты и общей смертности. Риск кардиоваскулярных осложнений при анкилозирующем спондилите (АС) в 1,5–2 раза превосходит общепопуляционный уровень. В связи с этим изучение показателей артериальной ригидности при АС является актуальным, до настоящего времени в литературе данный вопрос освещен недостаточно. Цель работы – оценить показатели сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных АС.

Материал и методы

В наше исследование включено 16 пациентов с АС, из них 10 мужчин, 6 женщин, средний возраст 39,4±1,3 года, диагностика проведена согласно Российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС. Длительность болезни составила 5,46±2,1 года. В обследуемой группе ASDAS-CPB составил 3,16±0,59, BASDAI – 3,89±1,93, BASMI – 3,91±1,34. В среднем рентгенологическая стадия заболевания была 3,46±1,5; по данным магнитно-резонансной томографии стадия сакроилиита составила 2,38±1,9. Контрольная группа включала в себя 16 человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой, не страдающих артериальной гипертензией. Всем включенным в исследование проводилась аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. Для оценки различий между группами был использован U-критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ проведен с применением ранговой корреляции Спирмена.

Результаты/обсуждение

Центральное систолическое давление (C_SP) было выше на 15,1% (p=0,0011), центральное диастолическое давление (C_DP) – на 16,3% (p=0,036) у больных АС по

сравнению с контрольной группой. Давление аугментации (AP) было выше на 3,2% ($p=0,058$), индекс аугментации (Alx) – в 1,5 раза выше ($p=0,018$) по сравнению с контрольной группой. В исследуемой группе индекс времени центрального напряжения (PTI syst) был выше на 16,5% ($p=0,0034$), давление в точке раннего систолического пика (P1Dp) – на 20% ($p=0,016378$) по сравнению с контрольной группой. У больных АС конечное систолическое давление (ESP) было выше на 20% ($p=0,016$) по сравнению с контрольной группой. Выявлена прямая корреляционная зависимость между BASDAI и Alx ($r=0,71$, $p<0,05$), между BASDAI и AP ($r=0,74$, $p<0,05$). Индекс BASMI был взаимосвязан с индексом времени центральной диастолы (Mp dyast), $r=0,56$, $p<0,05$. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение сосудистой жесткости может быть связано с воспалительными процессами, присущими данному заболеванию.

Выводы/заключение

1. У больных АС выявлено повышение центрального систолического и центрального диастолического давления, индекса аугментации и давления аугментации по сравнению с контрольной группой. 2. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между индексом активности BASDAI, функциональным индексом BASMI и некоторыми показателями артериальной ригидности.

Параметры центрального аортального давления и ригидности сосудов при суточном мониторинге у больных анкилозирующим спондилитом

Иващенко Н.Ф., Аксенова Т.А., Маккавеева О.Н., Горбунов В.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Введение/цель

Сердечно-сосудистая патология является одной из основных причин смерти больных анкилозирующим спондилитом (АС), причем риск смерти вследствие кардиоваскулярных осложнений в 1,5–2 раза превосходит общепопуляционный уровень. Цель работы – исследовать центральное аортальное давление и ригидность сосудов у пациентов АС при суточном мониторинге.

Материал и методы

В исследование было включено 15 пациентов с АС в возрасте $39,4 \pm 1,3$ года. Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилось на аппарате VPLab v.3.2 с одновременным изучением параметров центрального аортального давления и артериальной ригидности. Контрольная группа включала 15 человек, сопоставимых по полу и возрасту, не страдающих артериальной гипертензией. Для оценки различий между группами использованы критерии Манна–Уитни и χ^2 .

Результаты/обсуждение

Средние значения офисных цифр АД у больных, а также цифры частоты сердечных сокращений (ЧСС) были сопоставимы с контрольной группой. В группе АС систолическое АД составило $122,6 \pm 0,45$ мм рт. ст., в контрольной группе – $117,3 \pm 11,1$ мм рт. ст., диастолическое АД – $66,33 \pm 7,43$ и $65,8 \pm 7,72$ мм рт. ст. соответственно. ЧСС составила $72,5 \pm 7,1$ в 1 мин у пациентов с АС, в контрольной группе – $70,43 \pm 7,88$ в 1 мин. При монитори-

ровании периферического АД у больных АС среднее систолическое АД (САД) за сутки составило $121,5 \pm 9,56$ мм рт. ст., в контрольной группе – $119,15 \pm 6,05$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки составило $71,5 \pm 9,6$ мм рт. ст., в контрольной группе – $71,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. Таким образом, основные офисные и среднесуточные цифры САД и ДАД в группах значимо не различались. При анализе суточного профиля АД в группе пациентов с АС выявлено 40% дипперов (6 человек), 60% нон-дипперов (9 человек), $p=0,0014$; в контрольной группе – 100% дипперов. Систолическое аортальное давление (САДАо), минимальное за сутки, у пациентов с АС было выше по сравнению с контрольной группой на 21,5% ($p=0,037$), а САДАо среднее за сутки – на 11,1% ($p=0,026$). В дневные часы диастолическое аортальное давление среднее за сутки было выше на 12% ($p=0,034$) у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой. В ночные часы показатель variability систолического давления в аорте на 37,5% ($p=0,043$), а показатель variability диастолического давления в аорте на 57,1% ($p=0,0064$) были выше у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой. Скорость распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity, PWV) средняя за сутки была выше на 14,2% ($p=0,039$), а PWV максимальная за сутки – на 20,5% ($p=0,023$) у пациентов с АС в сравнении с контрольной группой. Амбулаторный индекс ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI) был выше на 85% ($p=0,046$) при АС.

Выводы/заключение

1. У больных АС выявлено повышение скорости распространения пульсовой волны средней и минимальной за сутки и амбулаторного индекса ригидности артерий по сравнению с контрольной группой. 2. При АС отмечалось повышение систолического аортального давления минимального и среднего за сутки, диастолического аортального давления среднего за сутки. 3. Преобладающим профилем АД у пациентов с АС был профиль нон-диппер, выявленный у 60%.

Минеральная плотность кости при различных формах спондилоартритов

Королев М.А., Прудникова М.А., Летягина Е.А., Омельченко В.О., Коленков В.И.

ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия

Введение/цель

Спондилоартриты (SpA) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Остеопороз (ОП) является частым осложнением анкилозирующего спондилита (АС), что обуславливает высокий риск переломов позвонков и других зон скелета, прогрессию деформации позвоночника и увеличение смертности больных. Широко обсуждается ассоциация снижения минеральной плотности кости (МПК) при АС с повышенными уровнями биохимических маркеров метаболизма костной ткани, провоспалительными цитокинами и белками острой фазы воспаления. В то же время распространенность и этиологические аспекты низкой МПК при других формах SpA до сих пор не полностью выяснены. Цель – оценить распространенность снижения МПК у больных с различными клиническими вариантами SpA.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов (44 мужчины и 26 женщин) со СпА, которые были распределены в 3 группы согласно диагнозам. Первая группа включала 44 пациента с АС (медиана возраста 37,5 [29,25; 52] года). Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям. Вторая группа включала 17 больных с ранним аксиальным и периферическим спондилоартритом (рСпА) (медиана возраста 34 [24,5; 42] года), длительность заболевания >3 мес и <3 лет. Диагноз устанавливался по критериям ASAS (2009). В третью группу были включены 9 пациентов со СпА, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), медиана возраста 32 [28,5; 49,5] года. У пациентов были проанализированы активность заболевания, частота носительства HLA-B27, факторы риска развития остеопороза. МПК поясничного отдела и проксимального отдела одной из бедренных костей определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Измерение проводилось на аппарате Lunar Prodigy (США). Для оценки использовали автоматически вычисляемые T- и Z-критерии (ВОЗ, 1994; ISCD, 2007). Низкая МПК определялась у пациента при наличии остеопении и/или остеопороза. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты/обсуждение

Снижение МПК было выявлено во всех группах больных. В группе АС снижение МПК составило 97% (остеопороз – 20%), в группе рСпА снижение МПК составило 71% (остеопороз не регистрировался), в группе СпА ВЗК снижение МПК составило 100% (остеопороз – 22%). В данном исследовании не было продемонстрировано четкой зависимости уровня МПК от длительности заболевания, возраста, индекса массы тела, активности процесса, приема глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Выводы/заключение

Низкая костная масса отмечается во всех клинических группах серонегативных СпА. Не выявлено зависимости низкой МПК от индекса массы тела, активности процесса, приема глюкокортикоидов и ГИБП.

Варианты поражения опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника

Кузин А.В.¹, Головенко О.В.²

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Охарактеризовать варианты суставного синдрома при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Материал и методы

В исследование были включены 82 пациента с достоверным диагнозом ВЗК [35 – с болезнью Крона (БК), 47 – с язвенным колитом (ЯК)] в возрасте от 18 до 80 лет, предъявлявшие жалобы на боли в различных отделах опорно-двигательного аппарата (ОДА). Проведено обследование больных, принятое в ревматологической клинической практике, включая рентгенографию суста-

вов и позвоночника, артросонографию. Диагноз ВЗК всем пациентам был установлен в ГНЦ колопроктологии Минздрава России.

Результаты/обсуждение

Выделены следующие варианты поражения ОДА: изолированный периферический артрит (48,8%), сакроилиит изолированный (8,5%) или сочетающийся с периферическим артритом (11%), анкилозирующий спондилит (АС; 12,2%), энтезиты (7,3%), изолированные артралгии (12,2%). При сравнении в указанных группах достоверных различий между ЯК и БК выявлено не было. У 70,7% заболевание дебютировало с симптомов ВЗК, у 17,7% отмечалось одновременное поражение кишечника и суставов, а у 12,2% артрит развивался до появления симптомов поражения кишечника. Преобладал олигоартрит (57,5% больных) с преимущественной локализацией в суставах нижних конечностей. Длительность периферического артрита у 76,8% больных составляла не более 6 мес. У большинства пациентов (85,0%) выявлена хронологическая взаимосвязь периферического артрита с активностью ВЗК. Все пациенты с АС (12,2%) соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям, при этом частота выявления HLA-B27-антигена в этой группе составила 50%. Хронологическая связь между активностью ВЗК и АС отсутствовала у всех пациентов.

Выводы/заключение

Поражение ОДА при ВЗК были представлено гетерогенной группой, в которую вошли периферический артрит, изолированный сакроилиит, анкилозирующий спондилит, энтезиты, артралгии.

Взаимосвязь показателей качества жизни и психологических особенностей (алекситимия) у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Кузнецова Н.А., Колотова Г.Б.

МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия

Введение/цель

Оценить взаимосвязь показателей качества жизни (КЖ) и алекситимии у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы

Обследовано 90 больных АС. Контрольная группа состояла из 45 условно-здоровых добровольцев. Изучение КЖ проводилось по опроснику SF-36, алекситимии – по Торонтской алекситимической шкале (ТАШ).

Результаты/обсуждение

Среди обследованных больных АС 42 (46,7%) человека имели алекситимию. Медиана общего балла алекситимии в группе АС оказалась значимо выше медианы общего балла алекситимии контрольной группы ($p=0,00001$). Установлены отрицательные корреляционные связи между уровнем алекситимии и показателями физического компонента КЖ: физического функционирования ($R=-0,30$, $p=0,004$), ролевого физического функционирования ($R=-0,24$, $p=0,02$), интенсивности боли ($R=-0,27$, $p=0,01$). Аналогичный характер носили взаимосвязи между уровнем алекситимии по ТАШ и показателями психологического компонента: жизненной активности ($R=-0,22$, $p=0,03$), социального функционирования ($R=-0,28$, $p=0,007$) и психического здоровья ($R=-0,33$, $p=0,001$).

Выводы/заключение

Установлено, что у пациентов с АС алекситимия сопровождалась снижением КЖ, негативно влияя как на физический, так и на психологический его компоненты.

Оценка психологического состояния пациентов с анкилозирующим спондилитом и его влияния на качество лечения

Лапина С. А.^{1,2}, Абдулганиева Д. И.^{1,2}, Афанасьева Т. Ю.¹, Гимадеева А. М.¹, Мясоутова Л. И.¹, Абдракипов Р. З.², Афанасьева М. А.², Сухорукова Е. В.²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГАЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Введение/цель

Согласно современной стратегии терапии спондилоартритов, пациент должен принимать активное участие в процессе лечения. При этом известие о хроническом заболевании в молодом возрасте может приводить к развитию депрессии. Соответственно психологическое состояние пациента с анкилозирующим спондилитом (АС) является важной составляющей успешной терапии. Цель – оценить взаимосвязь психологического состояния пациента с АС с особенностями течения заболевания.

Материал и методы

В рамках регионального регистра больных АС под наблюдением находится 76 пациентов (58 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 22 до 57 лет (в среднем 41,84±9,76 года), из них 70,3% городских и 29,7% сельских жителей; 25,5% имеют среднее образование, 39,4% – среднее специальное и неоконченное высшее, 46,1% – высшее. Средняя давность заболевания на момент осмотра составляла 13,05±10,11 года, при этом оценивались показатели BASDAI (в среднем 5,18±1,6), BASFI (5,3±2,42), функциональные возможности по индексу BASMI, а также психологическое состояние с помощью опросника EQ-5D.

Результаты/обсуждение

В целом состояние склонности к тревоге и депрессии было указано 30 (42,1%) пациентами (44,8% мужчин и 22,2% женщин, 42,3% жителей города и 27,2% жителей сельской местности). Умеренная тревога и депрессия отмечались в 28 (93,3%) случаях, выраженная – в 2 (6,6%) случаях. При давности заболевания менее 5 лет на склонность к депрессии и тревоге указали 12 из 24 (50%) больных, 5–10 лет – 1 из 8 (12,5%), более 10 лет – 15 из 44 (34,09%). Тревога и состояние депрессии наблюдались у 10% лиц со средним образованием, 46,6% пациентов со средним специальным и неоконченным высшим и у 50% – с высшим образованием.

Низкая активность заболевания не сопровождалась тревожными и депрессивными состояниями, при умеренной активности они выявлены у 6 из 16 пациентов (37,5%), при высокой – у 20 из 42 (47,6%), при очень высокой – у 2 из 16 (12,5%) человек. Среди пациентов без ограничения функции движения (BASFI) состояние тревоги и депрессии испытывали 2 из 14 (14,28%), с умеренным ограничением – 4 из 10 (40%), при резких ограничениях – 22 из 46 (47,8%) человек. Склонность к тревожным и депрессивным состояниям указали 2 из 7 (28,5%) пациентов без ограничения движений согласно индексу

BASMI, 15 из 25 (60%) – с умеренными ограничениями и 11 из 38 (28,9%) с выраженными функциональными ограничениями. Выявлена прямая корреляционная связь между степенью депрессии и тревоги по EQ-5D и показателем BASDAI ($r=0,96$, $p<0,05$) и BASFI ($r=0,99$, $p<0,05$), при этом подобная зависимость не прослежена между индексами BASMI и EQ-5D, что, вероятно, связано с тем, что данный индекс основан на объективных измерениях. При этом среди пациентов, испытывающих тревогу и депрессию, принимают НПВП регулярно 13 из 28 (46,4%), а в группе без тревоги и депрессии – 25 из 42 (59,5%).

Выводы/заключение

Среди всех исследуемых пациентов с АС можно выделить группы с большей склонностью к депрессивным и тревожным состояниям: мужчины, жители города, пациенты с более высоким уровнем образования, малой (<5 лет) и большой (>10 лет) длительностью заболевания, высокой степенью активности и функциональных ограничений. Негативное психологическое состояние сказывается на приверженности лечению.

Эффективность стратегии терапии до достижения цели (Т2Т) при спондилоартритах

Лапина С. А.¹, Мясоутова Л. И.¹, Мухина Р. Г.², Нигматуллина З. Н.²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАЗ «Городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Введение/цель

Оценить результативность стратегии терапии до достижения цели (Т2Т) при спондилоартритах (СПА) по сравнению с рутинной практикой на примере ведения пациентов в Городском ревматологическом центре г. Казани.

Материал и методы

Обследовано 82 пациента с аксиальным СПА (аксСПА; критерии ASAS 2009 г.) и длительностью симптомов заболевания не более 10 лет (в среднем 5,1±2,7 года). В основную группу вошли 42 пациента, средний возраст 35,3±9,6 года, из них 27 (64,3%) – с анкилозирующим спондилитом (АС) согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям и 15 (35,7%) – с аксСПА (позитивным остеоитом по МРТ). Высокая и очень высокая активность по ASDAS была у 54,8%, умеренная – у 45,2% пациентов. Пациенты этой группы находились под динамическим наблюдением ревматолога, в среднем 1 раз в 3 мес, и велись согласно стратегии Т2Т для СПА. В группу сравнения были подобраны 40 пациентов (65% с АС и 35% с аксСПА), наблюдавшиеся в рутинной практике с консультацией ревматолога по необходимости, в среднем 1 раз в 6 мес. Пациенты были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, активности заболевания. Терапия назначалась в соответствии с активностью СПА по ASDAS и клинической ситуацией. Всем пациентам были рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при необходимости – для длительного постоянного приема. Исходно и через 3, 6, 12 мес определялись BASDAI, ASDAS, BASFI, достижение критериев ремиссии (ASAS), оценивалась приверженность лечению.

Результаты/обсуждение

В двух группах за период наблюдения отмечалось снижение ($p<0,05$) средних значений BASDAI, BASFI,

ASDAS-СРБ. За год наблюдения в основной группе улучшение по критериям ASAS40 продемонстрировано у 95,2% пациентов, частичная ремиссия по критериям ASAS была достигнута через 3 мес у 47,6% пациентов, через 6 мес – у 73,8%, через 12 мес – у 80,9%, периоды обострения наблюдались у 19,1% больных. В группе сравнения за 1 год терапии улучшение по критериям ASAS40 показали 55% пациентов, частичная ремиссия по критериям ASAS была достигнута через 3 мес у 17,5% пациентов, через 6 мес – у 35%, через 12 мес – 47,5%, периоды обострения наблюдались у 57,5% больных. Доля больных, регулярно выполняющих физические упражнения, в основной группе составила 73,8% пациентов, в группе сравнения – 35%. В основной группе постоянно принимали НПВП 76,1% пациентов, в контрольной – 37,5% больных, остальные – только «по требованию».

Выводы/заключение

Стратегия лечения Т2Т для СпА является эффективным инструментом ведения пациентов с данной патологией, способствует повышению приверженности терапии, помогает контролировать активность заболевания, улучшает функциональный статус больных.

Эффективность и безопасность длительной анальгетической терапии эторикокибом у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Лапина С.А.^{1,2}, Афанасьева Т.Ю.¹, Афанасьева М.А.², Сухорукова Е.В.², Хадыева Е.И.¹, Мясоутова Л.И.^{1,3}, Фейсханова Л.И.¹, Нигматуллина З.Н.³, Мингалеева Г.Ф.³
¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ГАОУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; ³ГАОУ «Городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Введение/цель

Современная стратегия лечения анкилозирующего спондилита (АС) в большинстве случаев требует длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом ограничение длительного применения НПВП и, в частности, коксибов на практике связано с возможным развитием кардиоваскулярных нежелательных явлений и декомпенсации хронических заболеваний. Цель – оценить эффективность анальгезирующего эффекта эторикокиба, частоту развития нежелательных явлений и декомпенсации сопутствующих заболеваний на фоне его приема у пациентов с АС.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 70 пациентов с АС в возрасте от 23 до 55 лет (в среднем 37,54±9,3 года), с длительностью заболевания менее 3 лет – 24 человека, 3–6 лет – 24 больных, 7 лет и более – 22 пациента. Боль в спине была у всех пациентов, периферический артрит присутствовал у 42 (60%) человек. При этом 48,5% пациентов имели сопутствующие заболевания (желудочно-кишечного тракта – 48,5%, артериальную гипертензию – 5,7%). Все пациенты в предшествующий моменту обращения период получали НПВП (диклофенак, нимесулид, кетопрофен, мелоксикам, ацеклофенак, ибупрофен) с неудовлетворительным (57,1%) или минимальным эффектом (42,8%). Эторикокиб был назначен всем больным на постоянный прием в дозе 90 мг в сутки. Оценка

выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), состояния сопутствующей патологии, уровня артериального давления проводилась в начале и в течение 1 мес лечения.

Результаты/обсуждение

Средний временной интервал между двумя осмотрами составил 33,14±8,07 дня. На момент повторного осмотра 94,3% пациентов продолжали регулярно принимать эторикокиб, отмечая его эффективность. Интенсивность боли в спине по ВАШ за время лечения снизилась практически в 2,5 раза – с 7,03±0,19 до 2,68±0,13 см (p<0,05), при этом уменьшение данного показателя больше наблюдалось в группах пациентов с длительностью заболевания более 3 лет. Периферический артрит купировался у 24 из 42 (57,1%) пациентов, у остальных наблюдалось существенное уменьшение болевого синдрома. Была отмечена хорошая переносимость препарата (74,28% – отличная, 25,72% – удовлетворительная). Симптомы диспепсии наблюдались у 2 (2,8%) пациентов. Не отмечено случаев значимого повышения артериального давления на фоне терапии, в том числе и у пациентов с артериальной гипертензией.

Выводы/заключение

Применение эторикокиба у пациентов с АС приводит к значительному уменьшению болевого синдрома и его купированию без повышения артериального давления и значимого обострения сопутствующих заболеваний.

Сравнительный анализ концентрации некоторых провоспалительных цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом и аксиальными спондилоартритами

Лебединская О.А., Гайдукова И.З., Апаркина А.В., Захарова Н.Б., Ребров А.П.
 ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

При ревматоидном артрите (РА) и спондилоартритах (СпА) возникает дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми, степень выраженности которого при разных воспалительных заболеваниях вызывает интерес. Цель – изучить изменения концентрации некоторых провоспалительных цитокинов у пациентов с аксиальными СпА (аксСпА) и РА.

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с аксСпА, отвечающим критериям аксСпА Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) 2009 г., возраст 37,7±10,12 года, женщин – 14 (46,7%), мужчин – 16 (53,3%), продолжительность аксСпА – 15 [8; 21] лет, и 30 пациентов с РА, соответствующих диагностическим критериям РА EULAR 2010 г., возраст 47,43±9,08 года, женщин – 30 (100%), продолжительность РА – 13 [7; 20] лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с сентября 2013 г. по июнь 2014 г. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев [возраст 44,97±10,45 года, женщин – 17 (85%), мужчин – 3 (15%)]. Все группы пациентов сопос-

тавимы по возрасту и полу. Определяли концентрацию интерлейкина 8 (ИЛ8), МСР1 в сыворотке крови обследуемых пациентов и лиц группы контроля методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты/обсуждение

Концентрация ИЛ8 у пациентов с аксСпА составила 11,1 [5,6; 14,5] пг/мл, у пациентов с РА – 3,65 [1,3; 5,3] пг/мл, у лиц группы контроля – 6,05 [4,99; 9,2] пг/мл. Концентрация МСР1 у пациентов с аксСпА составила 317,5 [267; 384] пг/мл, у пациентов с РА – 125,5 [62,0; 166,0] пг/мл, у здоровых лиц – 60,3 [39,2; 109,4] пг/мл. Достоверны различия между показателями разных групп, $p < 0,05$.

Выводы/заключение

У пациентов с аксСпА и РА отмечено статистически достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ8, МСР1) сыворотки крови по сравнению со здоровыми лицами. Уровень исследуемых цитокинов был выше при аксСпА, чем при РА.

Отдаленные исходы реактивных артритов

Мирахмедова Х.Т.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Данных об отдаленных результатах наблюдения за больными энтерогенным реактивным артритом (ЭРеА), динамике и исходе суставного синдрома недостаточно. Многие вопросы остаются дискуссионными. Изучение различных вариантов течения заболевания и эволюции артрита, определение прогностически значимых факторов имеет большое практическое значение для выработки системы наиболее рациональных терапевтических мероприятий у каждого конкретного больного. Цель исследования – изучить отдаленные исходы реактивных артритов.

Материал и методы

Нами проанализированы отдаленные исходы ЭРеА и факторы, влияющие на прогноз заболевания. Отдаленные исходы прослежены нами в течение 3 лет. Из 110 больных ЭРеА под наблюдением оставались 86,3% больных. 13,6% пациентов выпали из наблюдения по различным причинам: из них 10 – с острым, 2 – с подострым и 3 – с хроническим течением заболевания.

Результаты/обсуждение

У больных ЭРеА возможно 6 вариантов исхода артрита: выздоровление, симптомы вторичного остеоартроза, артралгии, хроническое течение, ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС). Ликвидации воспалительных явлений в суставах удалось достичь у 60,0% больных с острым, подострым и длительно текущим патологическим процессом. Однако выздоровление наступило у 26,3% пациентов, из них 47,4% – с острым, 32,1% – с подострым и 14,6% – с хроническим течением заболевания. У остальных 3,2% сохранились признаки вторичного остеоартроза, у 30,5% больных – периодические артралгии. Рецидивирующие артралгии отмечались 3–4 раз в год и были непродолжительными (3–7 дней), возникали при перемене погоды, длительной физической нагрузке. Артралгия сохраня-

лась у 26,3% больных с острым, у 35,7% с подострым и у 29,2% с хроническим течением заболевания. При детальном анализе различных вариантов исхода ЭРеА обращали на себя внимание следующие факты. У 26,3% больных, отнесенных к группе выздоровевших, на протяжении всего периода наблюдения не определялось каких-либо отклонений от нормы. В эволюции болезни отмечались довольно длительные, спонтанно наступившие светлые эпизоды (отсутствие симптомов) и неоднократные обострения, потребовавшие госпитализации. У 30 (31,6%) больных наблюдалось хроническое течение заболевания.

Выводы/заключение

Таким образом, выздоровление наблюдалось у 26,3% больных, вторичный остеоартроз – у 3,2% больных, артралгия встречалась у 30,5%, у 31,6% заболевание приняло хроническое течение, эволюция заболевания в АС наблюдалась у 6,3%, у 5,1% больных ЭРеА послужил дебютом РА.

Факторы риска развития псориатического артрита

Мирахмедова Х.Т.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

В последние годы псориаз и псориатический артрит (ПсА) рассматривают как клинические проявления системного процесса в рамках псориатической болезни. Среди значимых факторов в развитии псориатической болезни выделяют генетическую предрасположенность, факторы внешней среды и иммунные нарушения. Цель исследования – выявить факторы риска развития ПсА.

Материал и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 150 больных ПсА. Проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных. Возраст больных колебался от 20 лет до 71 года (в среднем $42,5 \pm 11,2$ года).

Результаты/обсуждение

Обращает на себя внимание большое разнообразие факторов, с которыми пациенты связывали появление у них симптомов ПсА. Среди них на первом месте были травмы, затем переохлаждение. В нашем исследовании травма имела значение 1/4 больных. На 2-м месте по частоте был фактор охлаждения – 18,6% случаев. Также определенное значение имел нервно-психический стресс – у 16,7% больных. У 13,4% больных острая инфекция верхних дыхательных путей или обострения хронической инфекции непосредственно предшествовали дебюту болезни. У больных псориазом, особенно молодого возраста, в качестве факторов, повышающих риск развития ПсА, выступили ожирение и табакокурение, что составило 41,3 и 18,6%. Ранним симптомом ПсА явилось псориатическое поражение ногтей. При анализе периода манифестации псориаза ногтей было отмечено, что в большинстве случаев (44,6%) поражение ногтей выявлялось после кожных проявлений псориаза, но до ПсА. Эта взаимосвязь может иметь прогностическое значение и являться фактором риска развития ПсА. В настоящее время тяжелой псориаз ногтей рассматривают как воспаление энтезиса. Псориатические высыпания чаще всего локализовались в области волосистой части головы – у 25,6%, межъягодичной области, промеж-

ности — у 25,6%, проекции локтевых и коленных суставов — у 12% больных и т. д.

Выводы/заключение

Таким образом, предикторами возникновения ПсА являлись травма, стресс, переохлаждение, псориаз ногтей, волосистой части головы, межъягодичной складки и области промежности.

Сравнительная характеристика клинического течения псориатического артрита

Мирахмедова Х.Т.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Клиническая картина псориатического артрита (ПсА) многообразна и зависит от формы, стадии болезни, активности патологического процесса. Тем не менее имеется ряд закономерностей в развитии болезни, ее дебюте и течении. Целью исследования явилось изучение клинического течения ПсА в зависимости от длительности патологического процесса.

Материал и методы

Обследовано 150 больных ПсА. Из них мужчин было 45,3%, женщин — 54,6%. Больных ПсА разделили на две группы: 1-я группа — больные ПсА с длительностью заболевания до 2 лет (ранний ПсА) и 2-я группа — больные ПсА с длительностью заболевания более 2 лет. Хронологическое определение раннего ПсА было экстраполировано из исследований раннего ревматоидного артрита.

Результаты/обсуждение

Артрит был характерен для 100% больных обеих групп, затем по частоте встречались дактилит, энтезит и, реже, спондилит. Ведущим в клинической картине заболевания было поражение опорно-двигательного аппарата в виде асимметричного артрита с «лестничным» вовлечением суставов снизу вверх. Суставы нижних конечностей были поражены в 100% случаев — как при раннем ПсА, так и при ПсА с давностью заболевания больше 2 лет, суставы верхних конечностей — более чем у половины больных. В 84% случаев ПсА проявлялся асимметричным артритом (асимметричность — характерная черта этого заболевания), который наблюдался как в ранней стадии ПсА, так и у больных развернутым ПсА, но с увеличением длительности болезни у 14% больных 2-й группы наблюдалась симметричность поражения некоторых суставов, с хаотичным вовлечением отдельных суставов кистей и стоп. Более чем у трети пациентов был выявлен дактилит одного или более пальцев, он встречался 1,6 раза чаще у больных 1-й группы в сравнении со 2-й. Он проявлялся болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов. Энтезит в 1,4 раза чаще встречался у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой. В большинстве случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом — 24 (92,3%) больных. Спондилит встречался в 1,8 раза чаще у больных 2-й группы, чем в 1-й группе. Моноолигоартрит имел место преимущественно на ранних этапах развития заболевания, что составило 33,8%, во 2-й группе он отмечался у 10,6% больных. Ранний ПсА в сравнении с длительно текущим его вариантом характеризовался асимметричным моноолигоартритом. У больных ранним ПсА полиартрит составлял 41,7%, а у больных 2-й группы — 60%.

Выводы/заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что ПсА характеризуется клиническим полиморфизмом. Ранний ПсА в сравнении с длительно текущим его вариантом характеризовался асимметричным моноолигоартритом, частым вовлечением энтезисов и развитием классического дактилита.

Распространенность псориатического артрита у больных псориазом по территории России на основании официальной статистической отчетности Минздрава РФ

Мишина О.С.¹, Коротаева Т.В.²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

Распространенность псориатического артрита (ПсА) у больных псориазом варьирует в разных популяциях от 6 до 42%. Это зависит от различных факторов, в том числе от генетических и климатических особенностей. Учитывая, что Россия расположена в четырех климатических поясах и на ее территории проживает более 180 народов, можно предположить, что эти факторы оказывают влияние на распространенность псориаза и ПсА. Точная распространенность псориаза и ПсА не известна, поэтому цель исследования — оценить динамику распространенности общей и впервые выявленной заболеваемости псориазом и ПсА среди субъектов Российской Федерации за 5 лет (2009–2013).

Материал и методы

В официальной статистике Минздрава России оценивалась заболеваемость по кодам МКБ-10: L40 и L40.5. Проводился сравнительный анализ средних значений общей и впервые выявленной заболеваемости псориазом и ПсА по субъектам Российской Федерации на 100 тыс. населения за 2009–2013 гг. Анализировалась динамика первичной и впервые выявленной заболеваемости псориазом и ПсА за 5 лет (2009–2013) в разрезе федеральных округов (ФО), расчет «рост/убыль» проводился по специальной формуле.

Результаты/обсуждение

Наибольшие показатели первичной заболеваемости ПсА на 100 тыс. населения отмечены в Северо-Кавказском (6,2), Приволжском (2,2) и Центральном (1,9) ФО, что свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и его недостаточно эффективном лечении, так как артрит является осложнением псориаза. Наибольшие показатели общей заболеваемости ПсА выявлены в Северо-Кавказском (38,8), Центральном (12,9) и Северо-Западном (12,7) ФО. Учитывая, что разница в полярных показателях по ФО невысокая и находится в пределах -1,3...-1,6 раза, то важнее оценить ФО по соотношению заболеваемости псориазом и ПсА. Реже всего общая заболеваемость ПсА регистрируется у больных псориазом Уральского (9,1), Сибирского (6,1), и Дальневосточного (8,0) ФО. Если в целом по России первичная и общая заболеваемость за 5 лет изменилась не существенно, то в пяти ФО произошло снижение показателя первичной заболеваемости — от 6,7% (Южный ФО) до 86,4% (Северо-Кавказский ФО) при разновекторной на-

правленности общей заболеваемости от -17,5% в Приволжском ФО до +52,1 в Северо-Кавказском ФО. Рост показателей первичной и общей заболеваемости имел место в Уральском, Дальневосточном и Сибирском ФО при наиболее интенсивном росте числа впервые зарегистрированных случаев.

Выводы/заключение

В целом можно констатировать рост числа случаев ПсА у больных псориазом в Российской Федерации и сохранение проблемы диагностики ПсА у больных псориазом. Наибольшая распространенность ПсА отмечена в Северо-Кавказском и Центральном округах. Полученный высокий уровень впервые выявленных случаев ПсА на фоне сниженной общей заболеваемости в Приволжском ФО указывает на более тяжелом течение ПсА в последнем и приросте показателя за счет повторных обострений. Таким образом, имеется широкая вариация по округам, особенно в Северо-Кавказском, что может быть связано с генетическими особенностями или особенностями кодирования и учета заболевания. Сложившиеся структурные диспропорции в динамике показателей заболеваемости в разрезе ФО свидетельствуют об отсутствии четко регламентированной системы диагностики и учета заболевания. Для установления истинной распространенности ПсА необходимо совершенствование системы статического учета, кодирования диагноза, что возможно только при междисциплинарном взаимодействии дерматовенеролога и ревматолога.

Костное ремоделирование у больных спондилоартритами

Мысин М.А., Дорогойкина К.Д., Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Цель – оценить изменения тел позвонков у больных аксиальными спондилоартритами (аксСпА) и возможные взаимосвязи изменений тел позвонков и индексов активности, функциональными, метрологическими, лабораторными показателями.

Материал и методы

Обследовано 44 пациента старше 18 лет с аксСпА, соответствовавших критериям ASAS для аксиального СпА (2009), госпитализированных в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2012–2013 гг. Для оценки компрессионных изменений позвоночника три обученных эксперта анализировали по оригинальной методике рентгенограммы шейного, грудного и поясничного отделов в боковой проекции. При наличии различий в оценке позвонков между двумя из экспертов принимался вариант, поддерживаемый третьим экспертом. Данные были обработаны с получением интегрального числового индекса, минимальное значение которого равно 0 (отсутствие рентгенологических изменений), максимальное – 1 (тотальная компрессия всех позвонков). Активность оценивали с применением индексов BASDAI, ASDAS-СРБ, функциональный статус – с помощью индекса BASFI, вычислялся метрологический индекс BASMI, оценены расстояние козелок–стена (среднее значение), ротация головы (сред-

нее значение), боковое сгибание позвоночника (среднее значение), экскурсия грудной клетки, модифицированный тест Шобера (n=25). Для статистической обработки применялся пакет прикладных программ SPSS17.

Результаты/обсуждение

Возраст пациентов составил $40,59 \pm 13,2$ года (M \pm s), длительность заболевания – 132 [61; 240] мес (Me [25-й; 75-й перцентили]). Мужчин было 28 (63%). BASDAI – $4,98 \pm 2,34$, ASDAS – $3,33 \pm 1,16$, BASFI – $5,55 \pm 2,74$, BASMI – $3,32 \pm 1,35$ (n=25). Значение расстояния козелок–стена составило $23,25$ [15,5; 45] см, ротация головы – 15 [10; 30]°, боковое сгибание позвоночника – $4,5$ [0; 12] см, экскурсия грудной клетки – $3,75$ [2; 10,5] см, модифицированный тест Шобера – 3 [0,5; 4] см. Сакроилиит I стадии выявили у 2 (4,5%) пациентов, II стадии – у 4 (9%), III стадии – у 18 (40%), IV стадии – у 6 (14%) больных. У 14 (32%) пациентов не было выявлено рентгенологически значимых изменений крестцово-подвздошных сочленений. Рентгенологические изменения позвонков выявили в шейном отделе у 15 (34%) пациентов, в грудном отделе – у 12 (27%), в поясничном – у 10 (23%). Медиана интегрального рентгенологического индекса для шейного отдела составила $0,7$ [0; 0,2], для грудного отдела – $0,03$ [0; 0,13], поясничного отдела – 0 [0; 0,07]. У пациентов с наличием рентгенологически подтвержденных компрессионных изменений шейного отдела позвоночника в сравнении с пациентами без рентгенологических изменений выявлены достоверные различия индекса BASDAI ($4,9 \pm 2,3$ и $7,0 \pm 1,7$ соответственно, $p=0,04$). Установлена обратная взаимосвязь между индексом BASDAI и выраженностью компрессии шейного отдела ($R=-0,59$, $p=0,01$). При сравнении показателей пациентов с наличием изменений хотя бы в одном из отделов позвоночника с показателями пациентов без подтвержденных изменений выявлены различия в экскурсии грудной клетки: $2,15$ [2; 4] и 10 [4; 19] см соответственно ($p=0,01$).

Выводы/заключение

Изменения тел позвонков при аксСпА встречаются достаточно часто, причем они практически не взаимосвязаны с текущей активностью болезни. Поражение тел позвонков ассоциируется с уменьшением экскурсии грудной клетки.

Электрофизиологические особенности ремоделирования миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Нигматьянова А.А., Фейсханова Л.И., Мангушева М.М., Абдулганиева Д.И., Лапина С.А., Терегулов Ю.Э.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Введение/цель

В последние годы часто обсуждается повышение кардиоваскулярного риска у пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе с анкилозирующим спондилитом (АС). Однако при АС механизм развития кардиоваскулярной патологии несколько иной, чем, например, при ревматоидном артрите. Предположительно нарушения проводимости, характерные для АС, могут сопровождаться электрофизиологическими изменениями и нарушением геометрии сердца. Цель работы – изучение ранних доклинических параметров электрической нестабильности

миокарда и анатомических поражений структур сердца у больных АС и их взаимосвязь с активностью, длительностью заболевания.

Материал и методы

Обследовано 94 пациента: 66 мужчин (70,2%) и 28 женщин (29,8%) с достоверным АС без диагностированной сердечно-сосудистой патологии клинически и/или по медицинской документации, в возрасте от 19 до 68 лет (в среднем $46 \pm 2,76$ года). Давность заболевания от появления первых симптомов до момента осмотра была менее 10 лет у 18 (19,1%), более 10 лет – у 76 (80,9%) человек. Согласно BASDAI пациентов с низкой активностью было 11 (11,7%), с умеренной – 14 (14,9%), с высокой и очень высокой – 69 (73,4%) человек, средний BASDAI – $6,01 \pm 1,12$. Для оценки геометрии сердца использовалась эхокардиоскопия (ЭхоКС) с учетом рекомендаций ASE и EAE (2005/2006). По вектор-кардиографии (ВКГ) производили расчет площади петли QRS и петли T.

Результаты/обсуждение

У 13 (13,8%) пациентов с АС были выявлены изменения геометрии сердца по данным ЭхоКС: концентрическое ремоделирование – у 2 (2,12%), эксцентрическая гипертрофия – у 11 (11,7%) пациентов, концентрическая гипертрофия не выявлялась. Площадь петли QRS в группе пациентов с длительностью заболевания менее 10 лет составила $1084,13 \pm 132,42$ мВ, а в группе с длительностью заболевания более 10 лет средняя площадь петли QRS – $2840,56 \pm 224,41$ мВ ($p < 0,001$).

Выводы/заключение

У пациентов с длительностью заболевания более 10 лет отмечалось достоверное увеличение площади петли QRS по данным ВКГ, что свидетельствует о более выраженной электрической активности миокарда и тенденции к развитию гипертрофии левого желудочка. Также нами было выявлено, что с усилением активности заболевания происходило увеличение как площади петли QRS ($p < 0,001$), так и площади петли T ($p < 0,001$). Эти изменения позволяют говорить о том, что повышение активности АС сопровождается усилением электрической активности желудочков и удлинением процесса реполяризации, иными словами, диастолической дисфункцией. Таким образом, длительность и активность АС являются факторами, ведущими к электрофизиологическому ремоделированию сердца, несмотря на сохраняющуюся нормальную геометрию у этих лиц.

Анти-GP2-антитела у пациентов со спондилоартритами

*Петрович Д.М., Кундер Е.В., Волкова М.В.,
Генералов И.И., Роггенбук Д.*

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Введение/цель

Панкреатический гликопротеин 2 (GP2) идентифицирован как важнейшая аутоантигенная мишень, является специфическим рецептором клеток микроскладок кишечных пейеровых бляшек, которые представляют собой первичные сайты воспаления при болезни Крона. Публикации последнего десятилетия отражают ренессанс проблемы изучения взаимоотношений между спондилоартритами (СПА), в частности, псориатическим артритом (ПСА),

анкилозирующим спондилитом (АС) и реактивным артритом (РеА), и воспалительными заболеваниями кишечника. Продолжается поиск иммунологических маркеров кишечного воспаления при СПА.

Материал и методы

Обследовано 87 пациентов со СПА (64 – с АС, 23 – с ПСА, 66 – с РеА) и 160 здоровых лиц (контроль). Верификация диагнозов осуществлялась согласно действующим международным критериям. РеА во всех случаях был хламидиоиндуцированным. Детекция анти-GP2 (IgG и IgA) антител проводилась методом иммуноферментного анализа (Medipan GmbH, Германия).

Результаты/обсуждение

IgA к GP2 выявлялись достоверно чаще при СПА (39 из 87; 44,82%) по сравнению с контрольной группой (6 из 160; 3,75%; $p < 0,05$).

Выводы/заключение

У пациентов со СПА высокие уровни антител к GP2 могут быть предикторами кишечного воспаления. Полученные данные помогают углубить понимание взаимосвязи между кишечным воспалением и аутоиммунной ревматической патологией. При выявлении повышенных уровней анти-GP2-антител требуется дополнительное обследование желудочно-кишечного тракта. Необходимо продолжение дальнейших исследований с целью установления предсказательной ценности антител к GP2 для развития кишечного воспаления у пациентов со СПА.

Мультиморбидность анкилозирующего спондилита – результаты российского исследования, проведенного в рамках международной программы COMOSPA

*Подряднова М.В., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В.,
Старкова А.С., Красенко С.О., Урумова М.М.,
Агафонова Е.М., Балабанова Р.М.*

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

В рамках многоцентровой международной программы COMOSPA, с участием России, проведено исследование по выявлению коморбидности у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Цель – оценить частоту сопутствующих заболеваний при АС.

Материал и методы

Обследовано 220 больных АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г.), последовательно госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2012–2013 гг. Средний возраст – $36,3 \pm 10,2$ года, средний возраст начала заболевания – $30,6 \pm 11,0$ года. HLA-B27 имели 92% больных, BASDAI – $4,5 \pm 2,1$, ASDAS – $3,3 \pm 1,2$, BASFI – $4,4 \pm 2,6$. В 41% случаев имелись внескелетные проявления болезни: увеит – 24%, псориаз – 11%, воспалительные заболевания кишечника – 2%. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставляли в соответствии с критериями ВОЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) верифицировалась на основании данных выписных эпикризов. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 220 пациентов было оценено ретроспективно по данным медицинской документации, а 110 больным при наличии жалоб была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Патология мочевыделительной системы и инфекционные заболевания

устанавливались на основании данных медицинской документации, поражение легких – при рентгенографии органов грудной клетки.

Результаты/обсуждение

В результате опроса 220 пациентов и анализа их медицинской документации поражение ЖКТ было выявлено у 21 (10%) больного, хотя жалобы имел каждый второй. При этом язвенное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе имели 17 больных (8%). В то же время из 110 пациентов, которым была проведена ЭГДС, поражение ЖКТ было обнаружено у 74 больных (67%). Из них ЭГДС-признаки антрального гастрита имели 44 пациента (40%), эрозии слизистой оболочки желудка – 14 (13%), язвенное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки – 6 (5%). Кардиоваскулярная патология имела у 56 (26%) больных, в том числе АГ – у 52 (24%), средний возраст которых составил 44,2±7,4 года. Из них 44 (85%) являлись лицами мужского пола, причем у 10 (19%) из них АГ была выявлена в возрасте до 36 лет. Более чем у половины (54%) больных с АГ уровень липопротеидов низкой плотности был выше нормы (4,29±1,25). У 4 (2%) из 220 пациентов в возрасте 51–55 лет диагностирована ИБС. Заболевания мочевыделительной системы выявлены у 17 (8%) пациентов, из них у 8 (3,5%) – пиелонефрит, у 4 (2%) – мочекаменная болезнь, у 5 (2,5%) – хроническая болезнь почек. Инфекционные заболевания диагностированы у 15 (7%) больных: инфицированность туберкулезной инфекцией по данным позитивной пробы Манту и диаскин-теста – у 6 (3%) больных, гепатит С – у 7 (3%), гепатит В – у 2 (1%). Патология органов дыхания встречалась в единичных случаях: бронхиальная астма – у 3 (1%) больных, хроническая обструктивная болезнь легких – у 5 (2%).

Выводы/заключение

У больных АС установлена высокая частота поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что предполагает настороженность врачей в отношении кардиоваскулярной проблемы и патологии ЖКТ у данной категории больных. Более чем у половины (56%) пациентов с АС не имелось никаких коморбидных заболеваний.

Ранний аксиальный спондилоартрит – взаимосвязь клинической активности заболевания и скорости рентгенологического прогрессирования

Протопопов М.С.¹, Haibel H.², Braun J.³, Rudwaleit M.⁴, Sieper J.², Поддубный Д.А.²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²Charite Campus Benjamin Franklin, Rheumatology, Berlin, Germany;

³Rheumatology Center Ruhrgebiet, Herne, Germany, Med Klinik I, Charite, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

Введение/цель

Ранее было показано, что повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) ассоциирован с более высокой скоростью рентгенологического прогрессирования. Также показано, что скорость рентгенологического прогрессирования у пациентов с поздним анкилозирующим спондилитом (АС) возрастает с увеличением активности забо-

левания по показателю Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Цель исследования – оценить взаимосвязь ASDAS и скорости рентгенологического прогрессирования в позвоночнике у пациентов с ранним аксСпА.

Материал и методы

Исследование включало 178 пациентов с аксСпА (100 – АС, 78 – нерентгенологическая стадия аксСпА), вошедших в Немецкую когорту ранних спондилоартритов (GESPIC). Для определения рентгенологического прогрессирования оценивались рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника (прямая и боковая проекции), с подсчетом индекса mSASSS и определением числа синдесмофитов. Для определения активности аксСпА были вычислены усредненные за 2 года наблюдения значения индексов ASDAS, BASDAI и его компонентов, общей оценки активности заболевания пациентом по числовой рейтинговой шкале, а также уровня СРБ. Клинические и лабораторные данные собирали в начале исследования и затем каждые 6 мес на протяжении 2 лет наблюдения.

Результаты/обсуждение

Логистический регрессионный анализ продемонстрировал значимую связь между активностью аксСпА согласно индексу ASDAS и скоростью рентгенологического прогрессирования. Так, прогрессирование показателя mSASSS на 2 пункта и более за два года наблюдения было связано с усредненным за 2 года значением ASDAS: нескорректированное отношение шансов (ОШ) 1,64 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,03–2,62), скорректированное ОШ с поправкой на исходное наличие синдесмофитов, курение и прием нестероидных противовоспалительных препаратов – 1,80 (95% ДИ 1,04–3,13). Еще более сильная ассоциация выявлена между формированием/прогрессированием синдесмофитов и усредненным значением ASDAS (нескорректированное ОШ – 2,62 (95% ДИ 1,46–4,68), скорректированное ОШ с поправкой на исходное наличие синдесмофитов, курение и прием нестероидных противовоспалительных препаратов – 2,45 (95% ДИ 1,26–4,77).

Выводы/заключение

Сохранение высокой активности заболевания согласно значению индекса ASDAS связано с более высокой скоростью рентгенологического прогрессирования при раннем аксСпА.

Состояние системы остеокластогенеза у мужчин с анкилозирующим спондилитом в зависимости от рентгенологической стадии

Раскина Т.А., Пирогова О.А., Зобнина О.В.
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Введение/цель

Развитие остеопороза (ОП) при анкилозирующем спондилите (АС) связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции. Цель – оценить состояние системы остеокластогенеза у мужчин с АС в зависимости от рентгенологической стадии.

Материал и методы

Обследовано 60 мужчин: 40 пациентов с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) и 20 мужчин без АС. Средний возраст больных составил $42,3 \pm 1,9$ года, длительность заболевания — $11,2 \pm 5,3$ года. Для изучения связи между показателями регуляторов остеокластогенеза и рентгенологической стадией больные были разделены на 3 группы: в первую группу вошли 19 больных со II, во вторую — 20 больных с III, в третью — 33 больных с IV рентгенологической стадией. Исследовались лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерин (OPG). Определение OPG и RANKL проводилось иммуноферментным методом с использованием набора Biomedica Gruppe Elisa (Австрия).

Результаты/обсуждение

Концентрация OPG у больных АС при различных рентгенологических стадиях была достоверно выше аналогичного показателя контрольной группы. Наименьшие показатели зафиксированы у больных со II рентгенологической стадией АС — $3,65 \pm 0,14$ Ед/л, а наибольшие значения установлены у мужчин с IV рентгенологической стадией АС, где концентрация OPG составила $4,64 \pm 0,28$ Ед/л ($p=0,059$). Показатели уровня RANKL у больных АС с различными рентгенологическими стадиями достоверно не различались как между собой, так и с контрольной группой. Так, у мужчин со II рентгенологической стадией АС уровень RANKL составил $0,26 \pm 0,06$ пмоль/л, а у больных с IV рентгенологической стадией АС — $0,21 \pm 0,03$ ($p=0,798$) соответственно. Отношение OPG/RANKL было достоверно выше у больных АС с IV рентгенологической стадией, чем у пациентов со II и III рентгенологическими стадиями.

Выводы/заключение

Содержание OPG и отношение OPG/RANKL у больных АС достоверно выше, чем у мужчин без АС. Высокие показатели уровня OPG и отношения OPG/RANKL соответствуют поздней рентгенологической стадии АС. Повышение уровня OPG и отношения OPG/RANKL у обследованных больных может быть связано с тем, что подавляющее большинство пациентов (74%) имели поздние (3-ю и 4-ю) стадии спондилита со множественными синдесмотами.

Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения

*Раскина Т.А., Малышенко О.С.,
Пирогова О.А., Летаева М.В.*

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Введение/цель

Оценить эффективность терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и инфликсимабом (ИНФ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) по данным трехлетнего наблюдения.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 72 мужчины с достоверным диагнозом АС. Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 ($n=29$) — получавшие комбинированную терапию ИНФ и НПВП и группа 2 ($n=43$) — получавшие только НПВП. Проспективное исследование

проводилось каждые 12 мес с включением клинического, лабораторного и инструментального обследования, аналогичного таковому при включении больного в исследование.

Результаты/обсуждение

Через год терапии ИНФ достоверно снизились показатели индексов активности BASDAI, функционального индекса BASFI, боли в позвоночнике, утомляемости, глобальной оценки активности заболевания пациентом. Высокий уровень BASDAI оставался только у 10 пациентов. К 24-му месяцу наблюдения вышеперечисленные показатели достоверно не изменились по сравнению с результатами, полученными к 12-му месяцу лечения, и сохранялись стабильными к 36-му месяцу терапии. К 12-му месяцу лечения НПВП достоверно уменьшились показатели индекса активности BASDAI, боли в позвоночнике, утомляемости, глобальной оценки активности заболевания пациентом ($p<0,05$). Снижение функционального индекса BASFI носило недостоверный характер. К 24-му месяцу лечения все показатели по сравнению с результатами, полученными после 12 мес лечения, достоверно не изменились, кроме уровня боли в исследуемом отделе позвоночника, который достоверно увеличился по сравнению с аналогичным показателем, полученным к 12-му месяцу наблюдения. Аналогичные закономерности сохранились и к 36-му месяцу наблюдения. При оценке ответа на проводимое лечение по критериям ASAS через 36 мес наблюдения показано, что количество пациентов, соответствующих 20%, 40% улучшению по критериям ASAS (ASAS20 и ASAS40 соответственно) и частичной ремиссии ASAS, было достоверно выше в группе пациентов, получавших ИНФ, по сравнению с группой пациентов с монотерапией НПВП ($p<0,05$). ASAS20 — 89,3 и 64,1%, ASAS40 — 82,1 и 35,9%, ASAS частичной ремиссии — 42,8 и 15,4% соответственно в 1-й и 2-й группах. Число пациентов, достигших 50% улучшения по BASDAI к 36-му месяцу лечения, также достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 — 89,3 и 43,6% соответственно ($p<0,05$).

Выводы/заключение

Назначение ИНФ демонстрирует быстрое достижение клинического эффекта и положительное влияние на функциональный статус больных АС.

Влияние терапии инфликсимабом на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом

*Раскина Т.А., Пирогова О.А.,
Малышенко О.С., Фанасков В.Б.*

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Введение/цель

В настоящее время препаратами выбора для лечения анкилозирующего спондилита (АС) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). Данные группы препаратов эффективны в отношении клинических признаков АС, однако до настоящего времени влияние инфликсимаба (ИНФ) и НПВП на минеральную плотность кости (МПК) при АС мало изучено. Цель — оценить влияние противовоспалительной терапии на МПК у больных АС.

Материал и методы

Обследовано 72 пациента мужского пола с диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.). Средний возраст больных — $42,23 \pm 1,31$ года. Все мужчины были рандомизированы в 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 ($n=29$) — больные, получавшие комбинированную терапию ИНФ и НПВП; группа 2 ($n=43$) — пациенты с монотерапией НПВП в стандартных дозах. МПК определяли в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника исходно и через 36 мес методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Excell XR-46, NORLAND, США).

Результаты/обсуждение

Исходно при включении пациентов в исследование в обеих группах больных отмечалось снижение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. На фоне терапии ИНФ через 36 мес отмечено достоверное повышение денситометрических показателей относительно исходных данных в шейке бедра (МПК исходно — $0,862 \pm 0,14$ г/см², через 36 мес — $0,956 \pm 0,12$ г/см²; $p < 0,05$). При сравнительном анализе показателей МПК через 36 мес терапии установлено, что в группе больных, получавших ИНФ, показатели МПК достоверно выше соответствующих показателей группы пациентов с терапией НПВП. Так, МПК группы 1 — $0,956 \pm 0,12$ г/см², МПК группы 2 — $0,836 \pm 0,17$ г/см² ($p < 0,05$). Результаты анализа динамики МПК в поясничном отделе позвоночника свидетельствуют о достоверном повышении показателей МПК в обеих группах больных, независимо от варианта противовоспалительной терапии. Так, в группе 1 показатели МПК исходно составили $0,820 \pm 0,14$ г/см², через 36 мес — $1,003 \pm 0,10$ г/см² ($p < 0,05$), в группе 2 — $0,869 \pm 0,16$ и $-1,103 \pm 0,10$ г/см² ($p < 0,05$) соответственно.

Выводы/заключение

Установлено отсутствие негативного влияния противовоспалительной терапии на МПК у больных АС. Применение ИНФ у больных АС в течение 36 мес приводит к достоверному повышению показателей МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника.

Аксиальный спондилоартрит: сравнение клиники анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита по данным когорты КоРСАР

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А.,

Дёмина А.Б., Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

По данным ранее проведенных исследований выявлено клиническое сходство нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) и анкилозирующего спондилита (АС), однако до сих пор остается не изученным вопрос, является ли нр-аксСпА начальной стадией АС или имеется определенная нозологическая самостоятельность между этими двумя вариантами аксСпА. Цель — охарактеризовать клиническую картину аксСпА по данным когорты КоРСАР (Когорта Раннего СпондилоАртриты).

Материал и методы

В настоящее время в когорту КоРСАР включено 94 больных аксСпА с длительностью воспалительной боли

в спине (критерии ASAS 2009 г.) не более 5 лет. Всех больных, вошедших в исследование, обследовали идентично: выясняли анамнез болезни, проводили клинический осмотр согласно рекомендациям ASAS, проводили рентгенографию таза (и других отделов позвоночника и суставов при необходимости), магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных суставов. Средний возраст пациентов составил $28,6 \pm 6,8$ года, средняя продолжительность заболевания — $23,1 \pm 15,8$ мес, HLA-B27-позитивными были 82 (87,2%) больных.

Результаты/обсуждение

Для анализа клинической картины аксСпА пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с нр-аксСпА, 2-я — пациенты с АС. В 1-ю группу вошли 44 (46,8%) больных, во 2-ю — 50 (53,2%) пациентов. Сравнительный анализ выявил следующие особенности клинико-лабораторных данных 1-й и 2-й групп (медиана [25-й; 75-й перцентили]): BASDAI — 3,9 [2,2; 4,85] vs 3,5 [1,7; 5,5] ($p=0,4$), BASFI — 1,1 [0,4; 2,6] vs 1,4 [0,3; 2,8] ($p=0,02$), ASDAS-СРБ — 2,0 [1,3; 2,7] vs 2,5 [1,4; 3,6] ($p=0,1$), MASES — 0 [0; 1,0] vs 0 [0; 2,0] ($p=0,5$), СОЭ — 7,5 [5,0; 12,5] мм/ч vs 12,5 [5,0; 24,0] мм/ч ($p=0,2$), уровень С-реактивного белка (СРБ) — 2,2 [0,8; 7,6] мг/л vs 5,15 [1,2; 27,7] мг/л ($p=0,04$), число припухших суставов — 0 [0; 1,0] vs 0 [0; 0] ($p=0,4$).

Выводы/заключение

1. Не было выявлено достоверных различий по частоте артритов, энтезитов, индексам BASDAI, ASDAS-СРБ и BASFI, т. е. не выявлено клинических различий между больными с рентгенологически подтвержденным аксСпА и с нр-аксСпА. 2. Лабораторные показатели активности заболевания СОЭ и СРБ выше у пациентов с АС.

Эволюция аксиального спондилоартрита по результатам 12-месячного наблюдения за когортой КоРСАР

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Румянцева О.А.,

Дёмина А.Б., Губарь Е.Е., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

До сих пор слабо изучен вопрос, является ли нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА) начальной стадией анкилозирующего спондилита (АС). Ответить на него можно только в процессе длительного динамического наблюдения за когортой больных. Цель — проанализировать эволюцию аксСпА в течение 12 мес.

Материал и методы

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. начато формирование когорты КоРСАР (Когорта Раннего СпондилоАртриты). В нее включены пациенты, удовлетворяющие критериям аксСпА (ASAS 2009 г.) с длительностью воспалительной боли в спине не более 5 лет. В настоящее время в когорту КоРСАР включено 94 больных аксСпА с длительностью воспалительной боли в спине (критерии ASAS 2009 г.) не более 5 лет. В предварительный анализ по изучению эволюции аксСпА вошли 54 больных, наблюдавшихся в течение не менее 12 мес. Все больные, вошедшие в исследование, во время первого визита и через 12 мес обследовались идентично: выясняли анамнез болезни, проводили клинический осмотр согласно рекомендациям ASAS, рентгенологическое обследование таза (и других отделов позвоночника и суста-

вов при необходимости), магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных суставов. Средний возраст пациентов на момент первого визита составил $27,1 \pm 5,5$ года, средняя продолжительность заболевания – $22,4 \pm 15,1$ мес, HLA-B27-позитивными были 49 (90,7%) больных.

Результаты/обсуждение

Для анализа эволюции аксСпА пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с нр-аксСпА, 2-я – пациенты с АС. Во время первого визита 31 (57,4%) больной был с диагнозом АС, из них мужчин – 17 (54,8%), а у 23 (42,6%) больных имелся нр-аСпА, 7 (30,4%) мужчин. Через 12 мес диагноз АС был установлен 40 (74,0%) больным, из них 20 (50,0%) мужчин и 20 (50,0%) женщин. Число пациентов с нр-аксСпА уменьшилось до 14 (26,0%), мужчин было 4 (28,5%), женщин – 10 (71,5%). Исходная клинико-лабораторная характеристика 1-й и 2-й групп (медиана [25-й; 75-й перцентили]): BASDAI – 3,4 [1,6; 5,1] vs 3,5 [2,0; 4,9] ($p=1,2$), BASFI – 1,2 [0,3; 2,5] vs 1,4 [0,3; 2,5] ($p=1,6$), ASDAS-СРБ – 2,5 [1,4; 3,1] vs 1,8 мг/л [1,3; 3,1] ($p=0,06$), СОЭ – 3,0 [5,0; 24,0] мм/ч vs 8,0 [5,0; 14,0] мм/ч ($p=0,08$), уровень С-реактивного белка (СРБ) – 4,3 [1,0; 20,0] мг/л vs 4,8 [0,6; 9,7] мг/л ($p=1,4$), MASES – 1,0 [0,0; 2,0] vs 1,0 [0; 3,0] ($p=1,0$). Через 12 мес наблюдения у больных 1-й и 2-й групп клинико-лабораторные показатели составили: BASDAI – 1,8 [0,80; 3,65] vs 2,75 [1,2; 3,6] ($p=0,8$), BASFI – 0,65 [0; 2,05] vs 0,35 [0,1; 1,3] ($p=1,0$), ASDAS-СРБ – 1,35 [1,1; 2,05] vs 1,3 [1,0; 2,1] ($p=2,0$), СОЭ – 7,5 [5,0; 21,0] мм/ч vs 2,5 [0,8; 4,8] мм/ч ($p=0,07$), СРБ – 2,3 [0,85; 10,1] мг/л vs 6,5 [5,0; 8,0] мг/л ($p=0,2$), MASES – 0 [0; 1,0] vs 0 [0; 0] ($p=2,0$). Из 23 пациентов с нр-аксСпА у 9 (39%) за 12 мес появился рентгенологический сакроилиит, т. е. развился АС.

Выводы/заключение

1. За 12-месячный период у 9 (39%) из 23 пациентов с нр-аксСпА появился рентгенологический сакроилиит, т. е. развился АС. 2. Достоверных различий по клинической картине между аксСпА и нр-аксСпА не выявлено.

Влияние иммуногенности на эффективность и переносимость инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом

Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Соловьев С.К., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Введение/цель

Изучить эффективность и переносимость инфликсимаба (ИНФ) на основе анализа концентрации ИНФ и уровня антител (АТ) к препарату в сыворотке крови больных анкилозирующим спондилитом (АС), длительно получающих ИНФ.

Материал и методы

Больным ($n=54$) с активным АС (BASDAI >4) проводилось регулярное длительное (более года, максимум 10 лет) лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела по стандартной схеме. На фоне терапии перед очередной инфузией ИНФ производился забор крови для количественного определения АТ к ИНФ и концентрации ИНФ. В зависимости от эффективности были сформированы 2 группы: в первую вошли 27 (50%) больных, у которых наблюдалась потеря эффекта ИНФ (обострение через 2–4 нед после

инфузии), во вторую – 27 (50%) больных без потери эффекта ИНФ.

Результаты/обсуждение

АТ к ИНФ были выявлены у 28 (52%) больных, при этом у больных с потерей эффекта они встречались чаще, чем у остальных (67 и 37% соответственно, $p<0,05$). У больных с потерей эффекта ИНФ уровень АТ к ИНФ был достоверно выше, чем при сохранении эффекта (18,33 и 4,67 ЕД/мл соответственно, $p<0,05$). При этом концентрация ИНФ в сыворотке крови в этих группах значимо не различалась (1,6 и 2,96 мкг/мл соответственно). Нежелательные явления наблюдались у 32 (59%) больных, были легкой и умеренной степени тяжести. Чаще всего наблюдались сезонные ОРВИ, рецидивы *Herpes simplex*, у 3 больных – развитие ладонно-подошвенной экземы, у 2 – гепатотоксичность, купировавшиеся на фоне симптоматической терапии и не потребовавшие отмены ИНФ. У одного больного развилась тотальная алопеция (на фоне высокого уровня аутоантител и АТ к ИНФ), в связи с чем ИНФ был отменен, после этого все проявления были купированы. У 8 (15%) ИНФ был отменен из-за развития инфузионной реакции, причем у 5 из них это сопровождалось потерей эффекта ИНФ и одновременным выявлением АТ к ИНФ.

Выводы/заключение

Иммуногенность может быть одной из причин плохой переносимости ИНФ. Развитие вторичной неэффективности ИНФ может быть связано не только с появлением нейтрализующих АТ и снижением концентрации препарата в сыворотке крови, но и с другими, пока неизвестными, причинами.

Клиническое значение определения уровня стабильных метаболитов оксида азота у больных псориазом и псориатическим артритом

Симонова О.В., Немцов Б.Ф., Сухих Е.Н., Тимин М.В. ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Оценить уровень стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных псориатическим артритом (ПсА), по сравнению со здоровыми и на фоне базисной терапии.

Материал и методы

Открытое контролируемое 12-месячное исследование проведено у 33 больных достоверным ПсА, получавших терапию метотрексатом (МТ) в дозе 10–15 мг/нед. Большинство больных были женщины ($n=21$). Средний возраст – $40,5 \pm 8,4$ года. Длительность суставного синдрома – $4,7 \pm 5,7$ года. Стаж кожного псориаза – $11,6 \pm 12,1$ года. Все они имели вульгарный очаговый ($n=21$) или распространенный ($n=12$) псориаз в прогрессирующей ($n=11$) или стационарной ($n=22$) стадии, полиартритический вариант суставного синдрома ($n=33$), I–III рентгенологические стадии. Около трети больных имели высокую степень активности и тяжелую форму болезни с системными проявлениями. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи определяли с помощью реактива Грисса. В качестве контрольной группы по показателям стабильных метаболитов оксида азота использовались здоровые доноры ($n=35$), возрастной состав которых соответствовал обследуемой группе больных ПсА. Изучаемые показатели оценивали до начала лечения, через 1, 3, 6, 12 мес терапии.

Результаты/обсуждение

В группе больных ПсА содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови ($16,7 \pm 3,3$; $13,9 \pm 2,8$) и моче ($11,3 \pm 1,5$; $8,9 \pm 1,3$) было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе здоровых доноров ($4,2 \pm 0,78$; $2,1 \pm 0,45$), и их концентрация повышалась с увеличением активности заболевания. Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче больных с III степенью активности ПсА ($20,3 \pm 3,9$; $15,0 \pm 1,9$) было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных со II степенью активности ПсА ($10,6 \pm 0,9$; $5,5 \pm 0,32$). При изучении динамики показателей стабильных метаболитов оксида азота в процессе терапии МТ было установлено снижение их уровня. К концу 3-го месяца лечения выявлено их достоверное ($p < 0,05$) снижение: с $16,7 \pm 3,3$ до $14,6 \pm 3,1$ и с $11,3 \pm 1,5$ до $10,2 \pm 2,1$. В более поздние сроки наблюдения (6–12 мес) уровень стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи продолжал снижаться ($p < 0,001$), по сравнению с показателями до лечения: $12,7 \pm 2,3$; $7,7 \pm 2,5$.

Выводы/заключение

У больных ПсА, по сравнению со здоровыми лицами, уровень стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче достоверно выше и зависит от степени активности заболевания. Терапия МТ приводит к снижению уровня стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных ПсА.

Клиническая эффективность и переносимость различных видов базисной терапии у больных псориатическим артритом

*Симонова О.В., Филимонова О.Г., Сухих Е.Н., Тимин М.В.
ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия*

Введение/цель

Оценить клиническую эффективность и переносимость различных видов базисной терапии у больных псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы

Исследование проведено у 73 больных с достоверным диагнозом ПсА. Среди больных преобладали женщины ($n=52$), средний возраст $49,3 \pm 7,6$ года. Длительность суставного синдрома составила $9,2 \pm 7,5$ года, стаж кожного псориаза – $23,0 \pm 13,7$ года. Большинство больных ($n=56$) имели полиартритический вариант суставного синдрома, II степень активности заболевания ($n=53$). 30 пациентов (1-я группа) получали базисную терапию метотрексатом (МТ) $10\text{--}15$ мг/нед, 23 пациента (2-я группа) получали сульфасалазин (СУЛЬФ) 2 г/сут, 20 человек (3-я группа) – комбинированную терапию МТ 10 мг/нед и СУЛЬФ 2 г/сут. Исследуемые группы были сопоставимы по основным антропометрическим и клиническим показателям ($p > 0,05$). Основу обследования больных составили общеклинические методы, принятые в ревматологической практике (суставной индекс, число болезненных и припухших суставов, общая оценка боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, выраженность и продолжительность утренней скованности, индекс активности DAS4, индекс тяжести псориаза PASI). Качество жизни (КЖ) пациентов исследовали с помощью опросников HAQ, SF-36, дерматологического индекса КЖ (DLQI). Эффективность терапии оценивали с помощью критериев Американской коллегии ревматологов (ACR). Все показатели определяли до лечения и через 1, 3 и 6 мес терапии.

Результаты/обсуждение

В процессе терапии базисными препаратами во всех группах произошло достоверное уменьшение числа болезненных и припухших суставов ($p < 0,001$), боли в суставах по ВАШ ($p < 0,01$), утомляемости, выраженности и длительности утренней скованности ($p < 0,05$). Достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса PASI наблюдалось только в 1-й и 3-й группах. Согласно критериям ACR к 6-му месяцу терапии 20% улучшение имели 75,9% пациентов 1-й группы, 72,2% пациентов 2-й группы, 80% пациентов 3-й группы. Ремиссия заболевания была достигнута у 4 (13,8%) пациентов, получающих МТ, у 3 (16,7%) – СУЛЬФ, у 4 (20%) – комбинированную терапию. Побочные действия отмечены у 8 (26,7%) больных в 1-й группе, у 5 (21,7%) – во 2-й, у 6 (30%) – в 3-й группе. Наиболее часто встречались повышение уровней трансаминаз и диспепсические расстройства. Побочные эффекты потребовали отмены препаратов у 1 (3,3%) больного в 1-й группе, у 1 (4,3%) во 2-й, у 5 (25%) пациентов в 3-й. Достоверное улучшение показателя HAQ, физического функционирования, боли, жизне-способности, социального функционирования и психологического здоровья ($p < 0,001$) к 6-му месяцу наблюдалось во всех группах. Достоверного улучшения показателя DLQI не произошло ни в одной из групп.

Выводы/заключение

Терапия МТ, СУЛЬФ и их комбинацией приводит к клиническому улучшению у большинства больных с ПсА. По сравнению с монотерапией МТ и СУЛЬФ, комбинированная терапия чаще вызывает ремиссию заболевания, но хуже переносится больными.

Случай возникновения лимфедемы у пациента с анкилозирующим спондилитом

*Фейсханова Л.И., Фейсханов А.К., Фатыхова Э.З.
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия*

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание, которое может вовлекать различные органы и системы, поэтому лица, страдающие им, становятся пациентами не только ревматолога, но и врачей других специальностей, в том числе хирургов. Один из таких клинических случаев представлен ниже.

Материал и методы

Больная К., 54 лет, поступила с жалобами на ноющую боль в спине, усиливающуюся в ночное время; боли в мелких и средних суставах; плотные отеки конечностей; обильные сукровичные выделения из трофических дефектов кожи обеих голеней в течение 3 нед. Болеет с 2007 г., а в 2008 г. поставлен диагноз АС. Принимала сульфасалазин, адалимумаб без явного эффекта. С 2013 г. принимала метилпреднизолон 8 мг. В 2014 г. присоединился отечный синдром. Пациентка пыталась носить компрессионные чулки циркулярной вязки, но из-за гиперестезии, истончения кожных покровов, образования перетяжек в подколенной области не смогла делать это. За 3 нед до обращения образовались лимфоциты, которые постепенно про-рвались, вызвав обильную лимфорею и дальнейшее ухудшение состояния конечностей. Объективно состояние удовлетворительное, индекс массы тела – $34,9$ кг/м². Артериальное давление – $135/85$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 82 в 1 мин. Кожные покровы сухие, очень тонкие, тургор резко снижен. Отмечалась болезненность

при пальпации паравертебральных точек, мелких и средних суставов, ограничение движений в них. Симптомы Кушелевского, Томайера, Отта, Шобера – положительные. Имелись периорбитальные отеки, плотные белковые отеки на обеих нижних конечностях с множественными диффузными лимфоцитами на голенях, некоторые из них прорвались с образованием лимфорей и с мацерацией кожного покрова с образованием сливных трофических дефектов кожи. После обследования поставлен диагноз «АС, смешанная форма, HLA-B27-позитивность, активность 3 (BASDAI – 6,2), прогрессирующее течение, II рентгенологическая стадия сакроилита, вторичный остеоартроз 3-й стадии. Вторичная лимфедема нижних конечностей 3-й стадии, осложненная лимфореей». Помимо коррекции терапии АС, нами проводилось лечение лимфатической недостаточности по методике «Комплексная физическая противоотечная терапия» (КФПТ), включающей мануальный лимфодренажный массаж, местный уход за кожей (обработка трофических дефектов антисептиками, хорошо адсорбирующая повязка), компрессионное бандажирование, проведение специального комплекса лечебной физкультуры (ЛФК). Проведено 20 сеансов КФПТ с подбором индивидуального компрессионного лечебного трикотажа плоской вязки 3-го класса компрессии.

Результаты/обсуждение

В ходе лечения получен значительный положительный эффект в виде купирования отека, смягчения кожных покровов с улучшением тургора кожи, прекращения лимфорей, эпителизации трофических дефектов, исчезновения лимфоцист, уменьшения объемов нижних конечностей: правой – на 2287 см³, левой – на 2212 см³, исчезновения боли в обеих голенях и значительного ослабления болей в голеностопных и коленных суставах. Эффект от лечения наблюдается уже в течение 18 мес. Пациентка ежедневно носит компрессионные чулки и проводит ЛФК.

Выводы/заключение

Сочетание АС с лимфедемой встречается очень редко, при этом лимфедема имеет свои особенности течения. Ввиду склерозирующих изменений кожи и подкожной жировой клетчатки при АС 3-я стадия лимфатической недостаточности проявляется не деформирующими отеками (слоновость), а повреждением кожных покровов с образованием лимфорей. КФПТ лимфедемы дает хороший клинический эффект, положительные отдаленные результаты и улучшает качество жизни пациентов.

Влияние базисной терапии на психоэмоциональный статус больных псориатическим артритом

Филимонова О.Г., Симонова О.В.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартропатий и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, множественными метаболическими нарушениями, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни больных. Пациенты испытывают серьезные психологические и физические трудности не только из-за вынужденных ограничений повседневной активности в результате артрита, но и вследствие обширного поражения кожи. Цель исследования – изучить влияние базисной терапии на психоэмоциональный статус больных ПсА.

Материал и методы

Обследовано 80 пациентов с достоверным диагнозом ПсА, которые были разделены на три группы. Первая группа пациентов (n=30) получала базисную терапию метотрексатом, вторая (n=23) – сульфасалазином, контрольную группу (n=27) составили пациенты, получающие только симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Исследуемые группы достоверно не различались по основным клиническим показателям (возрасту, стажу псориаза и суставного синдрома, степени активности заболевания). Для оценки психоэмоционального статуса использовали опросник депрессии Бека – BDI, госпитальную шкалу тревоги и депрессии – HADS (учитывался уровень тревожных и депрессивных симптомов). Уровень тревоги исследовали по шкале ситуативной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина. Изучение психоэмоционального статуса проводили до лечения, через 1, 3 и 6 мес терапии.

Результаты/обсуждение

Улучшение психоэмоционального статуса к концу 1-го месяца терапии наблюдалось в группе метотрексата: выраженность депрессии по Беку снизилась на 22% (p<0,05), которое сохранялось к 3 мес лечения (p<0,05). К 6 мес наблюдения в первой группе наблюдалось снижение уровня депрессии согласно опроснику Бека на 28% (p<0,01), уменьшение симптомов тревоги по Госпитальной шкале на 19% (p<0,01) и ситуативной тревожности на 11% (p<0,05). В группе сульфасалазина к концу наблюдения произошло уменьшение симптомов тревоги по Госпитальной шкале на 11% (p<0,05). У больных ПсА, принимающих только НПВП, через 3 мес лечения на 14% уменьшалась ситуативная тревожность (p<0,05). Однако к концу наблюдения в контрольной группе статистически значимых изменений психоэмоционального статуса не сохранялось. При анализе динамики выраженности депрессии по Беку было выявлено, что к 6 мес лечения в группах базисной терапии уменьшалась доля пациентов с выраженной и тяжелой депрессией и увеличивался процент больных с отсутствием депрессии и ее легкой степенью. В группе НПВП такой закономерности не наблюдалось.

Выводы/заключение

Уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ПсА происходит только на фоне базисной терапии метотрексатом или сульфасалазином. Однако у части больных сохраняется высокий уровень депрессии и тревожности, что говорит о необходимости включения в комплексную терапию больных ПсА с коморбидной депрессией, особенно выраженной и тяжелой, психотерапевтических методов, в том числе антидепрессантов.

Оценка состояния центральной гемодинамики больных анкилозирующим спондилитом

Хакимова Р.А., Хан Т.А., Алияхунова М.Ю., Исламова Д.Н.

АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Определить состояние центральной гемодинамики больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы

Было обследовано 27 больных АС. Диагноз верифицирован согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Средний возраст больных составил

30±5,2 года. У 12 больных наблюдалась периферическая форма, у 15 – центральная. Контрольную группу составили 11 практически здоровых лиц. Системная гемодинамика у больных АС оценивалась методом интегральной реографии тела по методу М.Ю. Тищенко. На полученной реографической кривой определяли амплитуду анакроты и отношение продолжительности диастолической части к продолжительности сердечного цикла. С использованием полученных показателей расчетным путем получали следующие параметры, характеризующие системную гемодинамику: ударный объем (УО) сердца, индексированный к площади поверхности тела; сердечный индекс (СИ) – минутный объем сердца, индексированный к площади поверхности тела; коэффициент резерва (КР) – отношение фактического СИ к должному, определяемому по таблицам Гарриса–Бенедикта с учетом роста, массы тела, возраста и пола больного; коэффициент интегральной тоничности (КИТ) – относительная продолжительность диастолы, отражающая величину системного артериального тонуса; показатель стабилизации тонуса (ПСТ) – величина, характеризующая колебания системного артериального тонуса в различные фазы дыхательного цикла.

Результаты/обсуждение

Параметры центральной гемодинамики – частота сердечных сокращений (ЧСС), УО и СИ – у больных обеих групп оставались в пределах нормальных значений, так же как и ПБ, характеризующий гидрофильность тканей. Однако при сопоставлении с данными, полученными у здоровых лиц, видно, что у больных АС ЧСС и УИ достоверно повышены, что способствует увеличению СИ ($p < 0,001$ по сравнению с показателями здоровых лиц). Подтверждением перестройки гемодинамики по гиперкинетическому типу является достоверное увеличение КР, как соотношения фактического УО к должной, эмпирически рассчитанной величине. Косвенным свидетельством того, что гиперкинетический тип гемодинамики формируется в ответ на развитие дыхательной недостаточности, служит тот факт, что КР у больных с центральным поражением (значительная дыхательная недостаточность) был достоверно выше, чем у пациентов с периферическим и ризомелическим поражением (выраженная дыхательная недостаточность) при значимом межгрупповом различии ($p < 0,001$). ПБ у больных АС был относительно выше, чем у лиц контрольной группы. КИТ свидетельствовал о значительном увеличении тонуса артериол у больных АС, при этом достоверно более выраженные нарушения наблюдались у больных с центральным поражением. ПСТ был увеличен, что соответствовало увеличению сосудистого тонуса и снижению вазодилаторного резерва. Проведенный корреляционный анализ выявил следующие закономерности. У пациентов с периферическим поражением наблюдалась средняя достоверная положительная взаимосвязь между ПБ и КР ($r = 0,38$, $p < 0,05$), а у обследованных с центральным поражением такой связи не обнаружено. О компенсаторном механизме увеличения ЧСС у больных АС свидетельствует отрицательная связь между ЧСС и УИ ($r = -0,45$, $p < 0,05$). У пациентов с периферическим поражением таких закономерностей не обнаружено.

Выводы/заключение

Таким образом, дыхательная недостаточность послужила фактором, провоцирующим перестройку системы

кровообращения в сторону гипердинамического типа, учащению сердечного ритма, повышению системного сосудистого тонуса.

Изменение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов со спондилоартритами, принимающими нестероидные противовоспалительные препараты совместно с глюкокортикоидами

*Хондарян Э.В., Апаркина А.В., Гайдукова И.З., Ребров А.П.
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Россия*

Введение/цель

Пациенты со спондилоартритами (СПА) входят в группу риска по возникновению хронической болезни почек (ХБП), как в результате многолетнего воспаления, так и в силу постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Известно, что треть пациентов со СПА принимают в различных режимах глюкокортикоиды (ГК), воздействие которых на состояние почек при совместном применении с НПВП неизвестно. Цель исследования – сравнить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурию у пациентов со СПА на фоне терапии НПВП при совместном приеме с ГК и без них.

Материал и методы

Обследованы 193 пациента со СПА (возраст – $41,7 \pm 12,8$ года, продолжительность АС – 12 [5; 23] года), получающих НПВП. Пациенты разделены на две группы: постоянный прием ГК ($n = 102$) или без приема ГК ($n = 91$). Средняя доза ГК составила 10–20 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, длительность приема – 0,75 [0,3; 2,0] года. Пациенты групп были сопоставимы по активности заболевания, возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска. Исключили пациентов с заболеваниями мочевого пузыря и сердечно-сосудистой систем, с онкогематологическими заболеваниями, с инфекциями. Определяли уровни креатинина сыворотки крови и мочи, рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ; определяли уровень альбумина в моче с расчетом отношения альбумин/креатинин мочи (мг/г); оценивали текущую активность заболевания (индексы активности BASDAI и AsDAS).

Результаты/обсуждение

Средняя СКФ у пациентов со СПА, принимающих ГК, и пациентов со СПА, не принимающих ГК, была сопоставима: 87 [81; 104] и 87 [76,75; 102] мл/мин/1,73 м² соответственно. Уровни альбуминурии у пациентов с приемом ГК и без него существенно не различались – 34,1 [24,4; 52,2] мг/г для пациентов, принимающих ГК, и 34,2 [23,9; 43,5] мг/г для пациентов, не принимающих ГК ($p > 0,05$). Снижение СКФ менее 89 мл/мин/1,73 м² и/или альбуминурия более 30 мг/г (С2А1) установлены у 84,62% пациентов на фоне терапии НПВП и у 38% пациентов, получающих ГК (С3А2 стадия ХБП; $p < 0,05$). У пациентов, принимающих ГК, изменение СКФ и альбуминурия встречались реже ($p < 0,05$). Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или повышение альбуминурии более 30 мг/г отмечены у 42,85% пациентов без ГК и у 6% больных, получающих ГК (С3А2 стадия ХБП; $p < 0,05$). У пациентов, принимающих ГК, изменение СКФ и альбуминурия встречались реже.

Выводы/заключение

У пациентов со СПА, получающих НПВП совместно с ГК, снижение СКФ и значимая альбуминурия встреча-

ются реже, чем у больных, получающих только НПВП. При этом средние значения СКФ и альбуминурии у больных с приемом ГК сопоставимы с показателями больных, получающих только НПВП.

Внекишечные проявления как фактор риска прогрессирования болезни Крона

Щукина О.Б.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение/цель

Внекишечные проявления (ВКП) нередко встречаются у больных болезнью Крона (БК). Доказана корреляция между ВКП и клинической формой БК, потенциальными факторами риска и активностью основного заболевания. Однако недостаточно проспективных исследований, касающихся прогностической роли ВКП в прогрессировании БК. Цель исследования – выявить прогностическую значимость ВКП в прогрессировании болезни Крона.

Материал и методы

Проводилось проспективное (в среднем 54,2 мес) наблюдение 202 больных БК (в том числе 91 мужчина), средний возраст – 36,8 года. Фенотип БК устанавливался согласно Венской классификации. Оценивалось появление неблагоприятных исходов (стероидозависимость, стероидорезистентность, потребность в иммуносупрессорах и/или ингибиторах фактора некроза опухоли α – ФНО α) и прогрессирование заболевания [клиническое ухудшение, повышение лабораторной активности, прогрессирование по данным визуализации (эндоскопии, магнитно-резонансной энтерографии), потребность в хирургическом лечении, экстренной госпитализации]. Сравнивались две подгруппы больных – с ВКП и без ВКП.

Результаты/обсуждение

ВКП присутствовали у 76 (36,2%) больных. Поражением кожи страдали 18 (8,6%) больных, периферической артропатией (ПА) – 49 (23,3%), спондилоартритом (СпА) – 8 (3,81%), сакроилиитом – 11 (5,24%), поражением глаз – 4 (1,9%), афтозным стоматитом – 26 (12,38%) больных. У 29 (13,8%) пациентов наблюдалось более одного ВКП. Воспалительная форма БК чаще ассоциировалась с ВКП, особенно ПА. СпА наблюдался преимущественно у пациентов с илеоколитом ($p=0,0013$, $OR=2,0-138,14$). Повышение уровня С-реактивного белка ассоциировалось с ПА ($p=0,0042$, $OR=1,59-9,79$), СпА ($p=0,0006$, $OR=2,93-298,01$) и сакроилиитом ($p=0,0176$, $OR=1,53-21,52$), что свидетельствует об ассоциации артропатии с системным воспалением при БК. При этом ПА чаще присутствовала у больных с постепенным, нежели с fulminантным, характером начала БК ($p=0,0275$, $OR=0,1-0,83$). Частота афтозного стоматита коррелировала с мутацией gly908arg ($p=0,014$, $OR=2,011-336,106$), причем при терминальном илеите он встречался чаще ($p=0,032$, $OR=1,163-6,174$), а при колите Крона достоверно реже ($p=0,007$, $OR=0,011-0,673$). У больных БК с клиническим ухудшением, не отвечающих на индукционную базисную терапию, чаще наблюдались кожные проявления ($p=0,0239$, $OR=1,25-9,70$). Стероидозависимость ассоциировалась с ПА ($p=0,0311$, $OR=1,20-7,27$). Прогрессирование по данным визуализации, помимо кожных проявлений ($p=0,0016$, $OR=1,87-13,7$), ассоциировалось с сакро-

илиитом ($p=0,0358$, $OR=1,29-41,02$). Потребность в назначении ингибиторов ФНО α достоверно чаще возникала у больных БК с ПА ($p=0,0346$, $OR=1,2-9,07$) и поражением глаз ($p=0,0346$, $OR=1,2-9,07$), последнее также ассоциировалось с потребностью в иммуносупрессорах ($p=0,0254$, $OR=1,39-135,44$).

Выводы/заключение

1. Взаимосвязь некоторых ВКП с фенотипом БК указывает на единство патогенеза заболеваний. 2. Неблагоприятные исходы ожидаемы у больных БК с внекишечными кожными проявлениями, ПА и поражением глаз. 3. В качестве потенциальных факторов риска прогрессирования БК следует рассматривать сакроилиит и кожные проявления.

Внескелетные манифестации анкилозирующего спондилита – результаты российского многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2

Эрдес Ш.Ф.¹, Дубинина Т.В.¹, Абдулганиева Д.И.², Виноградова И.Б.³, Евстигнеева Л.П.⁴, Елонаков А.В.⁵, Оттева Э.Н.⁶, Раскина Т.А.⁷, Сальникова Т.С.⁸, Самгуллина Р.Р.⁹, Сорокоца В.Н.¹⁰, Шкиль Л.М.¹¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³ГУЗ «Областная клиническая больница №1», Ульяновск, Россия; ⁴Областной ревматологический центр при ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁶ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ⁷ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия; ⁸ГУЗ ТО «Областная клиническая больница», Тула, Россия; ⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ¹¹МУЗ «Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Введение/цель

Клиническая картина анкилозирующего спондилита (АС) под влиянием новых диагностических и терапевтических возможностей постепенно претерпевает определенные изменения, что следует учитывать для оптимизации медицинской помощи данному контингенту больных.

Материал и методы

Весной 2015 г. проведено одномоментное многоцентровое неинтервенционное исследование для уточнения клинической картины АС в реальной практике ревматолога. В 10 центрах России за 2 мес были обследованы по общепринятым стандартам 402 больных АС (по модифицированным Нью-Йоркским критериям). Обследовались как пациенты, обратившиеся к врачу на амбулаторный прием, так и находящиеся на стационарном лечении в данный период.

Результаты/обсуждение

Средний возраст пациентов составил $40,8 \pm 11,5$ года, мужчин было 292 (72,6%), HLA-B27 имели 82,6%. Возраст на момент начала болезни был $27,6 \pm 12,3$ года, причем у 65,4% АС начался до 30-летнего возраста, а у 16,9% – до

16 лет. Длительность постановки диагноза от начала заболевания составила $85,2 \pm 86,2$ мес. На момент исследования артриты периферических суставов имели 33,1% больных, энтезиты – 37,1%, дактилит – 1,2%. Активность заболевания по индексу BASDAI в среднем составила $4,3 \pm 2,1$ (у 54,2% он был выше 4, у 12,7% – выше 7, а у 18,2% – ниже 2), BASFI – $4,1 \pm 1,8$. Внеклеточные проявления болезни имелись у 13,2% больных АС (из них увеит – 45,3%, псориаз – 28,3%, болезнь Крона – 7,5%, IgA нефропатия – 5,7%, артрит – 3,8%). Такие осложнения болезни, как амилоидоз, имели 6 (1,5%) больных, нарушения ритма сердца – 10 (2,5%), аортальный порок сердца – 1 (0,2%). Наиболее частыми коморбидными заболеваниями (диагностированными соответствующими специалистами) были: артериальная гипертензия – у 25,1% пациентов с АС, язвенная болезнь желудка – у 9,7%, ишемическая болезнь сердца – у 4,0%, сахарный диабет – у 3,0%, хронический бронхит – у 2,2%, бронхиальная астма – у 2,0%, вирусный гепатит С – у 1,7%, вирусный гепатит В – у 1,5%, туберкулез – у 1,0%, онкологические заболевания – у 0,2%, демиелинизирующие заболевания – у 0,2%. Более чем у половины (52%) больных не имелось никаких коморбидных заболеваний. Эндопротезирование сустава было проведено 19 (4,7%) больным, в том числе 15 (3,7%) – тазобедренного, а остальным – коленного сустава. На момент исследования, по мнению врачей, еще 6,7% пациентов нуждались в проведении эндопротезирования тазобедренного сустава.

Выводы/заключение

Диагноз АС в реальной практике устанавливается более чем через 7 лет от начала болезни, заболевание характеризуется относительно высокой активностью и выраженными функциональными нарушениями. Разнообразные коморбидные заболевания среди больных встречаются более чем в 40% случаев, но частота их значительно ниже, чем при других системных ревматических заболеваниях.

Гендерные особенности течения анкилозирующего спондилита у пациентов Оренбургской области

Якубова У.А., Бугрова О.В., Беляева О.Н.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) – воспалительное заболевание позвоночника, имеющее облигатно инвалидизирующий характер. Предполагается более частое и более тяжелое развитие АС у мужчин, чем у женщин. Цель – изучить клинические особенности АС у пациентов разного пола, проживающих на территории Оренбургской области.

Материал и методы

Обследовано 24 пациента с достоверным диагнозом АС (18 мужчин и 6 женщин) возраст в среднем 38,0 ($31,5–48,5$) года, давность заболевания – 19,5 ($13–28$) года, и 10 лиц контроля, сопоставимых с основной груп-

пой. У всех определялись общепринятые индексы BASFI, счет MASES, индексы активности ASDAS-СРБ, BASDAI. Данные были подвергнуты статистической обработке с оценкой медианы, интерквартильного размаха и достоверности различий (U-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2).

Результаты/обсуждение

Не было выявлено существенных статистических различий по возрасту в группах мужчин и женщин с АС [37 (31–48) и 42,5 (32–50) лет соответственно] и возрасту дебюта заболевания [21,5 (16–25) и 19 (18–27) лет соответственно]. Длительность периода до установления достоверного диагноза у мужчин была меньше, чем у женщин, – 10 (4–15) и 17,5 (6–25) года ($p > 0,05$). Давность заболевания АС у мужчин составила 17 (12–28) лет и была меньше, чем у женщин, – 22 (20–29); $p > 0,05$. Не было существенных различий в клинических проявлениях АС у мужчин и женщин: энтезит имелся у 16 (66,67%) пациентов с АС (11 мужчин и 5 женщин); артрит – у 12 (50%) пациентов (9 мужчин и 3 женщины), однако коксит только у 1 (4,17%) пациента – мужчины; дактилит – также только у 1 (4,17%) пациента мужского пола. Увеит имелся только у мужчин (16,67% пациентов), болезнь Крона – у женщин (16,67%), псориаз – у 3 (12,5%) пациентов (2 мужчины и 1 женщина), электрокардиографически нарушения проводящей системы сердца регистрировались примерно с одинаковой частотой в 15 (62,5%) случаях (12 мужчин, 3 женщины). Чаше всего в обеих группах диагностирована II рентгенологическая стадия сакроилита – у 83,33% мужчин и 66,67% женщин. Имелась тенденция к росту активности по BASDAI у мужчин – 3,5 (1,8–5,8) и у женщин – 4,8 (3,6–7), хотя ASDAS-СРБ оказался сопоставим [3,3 (2–4,5) и 3,1 (2,6–3,5) соответственно], так как уровень С-реактивного белка (СРБ) у мужчин оказался значимо выше, чем у женщин [20,72 (15,35–42,72) мг/л против 3,9 (1,96–6,6) мг/л; $p > 0,05$]. Функциональная недостаточность по индексу BASFI была также больше у женщин [5,3 (3,1–6,3) против 3,5 (1,6–5,6) у мужчин], хотя и не значимо. Счет MASES достоверно не отличался: 2 (0–2) у мужчин, 3 (1–5) у женщин.

Выводы/заключение

Таким образом, возраст появления первых симптомов АС у мужчин и женщин сопоставим, однако диагноз АС у женщин запаздывал в среднем на 6–7 лет. Имеется тенденция к большей выраженности проявлений АС у женщин по показателям индексов BASDAI, ASDAS-СРБ и функциональному статусу BASFI. Отсутствие статистических различий ASDAS-СРБ у мужчин и женщин связано со значительной выраженностью болевых ощущений у последних. Большая длительность АС у женщин ассоциировалась с меньшей рентгенологической прогрессией сакроилита. Наши данные являются предварительными в силу малого числа групп.