

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Е.В. Кундер**

**АКСИАЛЬНЫЙ  
СПОНДИЛОАРТРИТ**

Монография

Минск БелМАПО  
2017

УДК 616.711-002

ББК 54.18

К 91

Рекомендовано в качестве научного издания Советом БелМАПО  
протокол № 10 от 26.10. 2017

**Автор:**

профессор кафедры кардиологии и ревматологии, д.м.н., профессор Кундер Е.В.

**Рецензенты:**

**Руденко Эмма Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

**Выхристенко Людмила Ростиславовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 УО «Витебский государственный медицинский университет»

**Кундер Е.В.**

К 91

Аксиальный спондилоартрит: монография /Кундер Е.В. – Минск: БелМАПО, 2017. – 304 с.

ISBN 978-985-584-202-7

Монография содержит современные сведения об аксиальном спондилоартрите, классификации и эпидемиологии, этиологии и патогенезе, патоморфологии, клинической картине, методах объективизации клинических проявлений, диагностических критериях, методах диагностики и лечения данного заболевания.

Монография предназначена для врачей общей практики, терапевтов и ревматологов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов.

УДК 616.711-002  
ББК 54.18

**ISBN 978-985-584-202-7**

© Кундер Е.В., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ   | 4   |
| ГЛАВА 1 СПОНДИЛОАРТРИТЫ. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.<br>СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ          | 6   |
| ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 1   | 23  |
| ГЛАВА 2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ  | 27  |
| 2.1 Генетическая предрасположенность                                       | 27  |
| 2.2 Роль внешнесредовых факторов   | 39  |
| 2.3.Взаимосвязь спондилоартритов и воспалительных заболеваний<br>кишечника | 42  |
| 2.4 Иммунопатогенез аксиального спондилоартрита                            | 60  |
| 2.5 Аутоантигены, аутоантитела, биомаркеры                                 | 84  |
| Патоморфология спондилоартритов  | 89  |
| ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 2   | 101 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ<br>КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ     | 127 |
| 3.1 Клиническая картина  | 127 |
| 3.2 Объективизация клинических проявлений                                  | 169 |
| 3.3 Активность заболевания   | 175 |
| 3.4 Оценка функционального статуса   | 180 |
| 3.5 Оценка качества жизни  | 183 |
| ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 3   | 191 |
| ГЛАВА 4 МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ   | 201 |
| 4.1 Лабораторная диагностика   | 201 |
| 4.2 Визуализация при аксиальном спондилоартрите                            | 202 |
| ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 4   | 217 |
| ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ АКСИАЛЬНОГО<br>СПОНДИЛОАРТРИТА                   | 221 |
| 5.1 Общие принципы лечения   | 221 |
| 5.2 Немедикаментозное лечение  | 222 |
| 5.3 Медикаментозное лечение  | 234 |
| 5.4 Хирургическое лечение  | 255 |
| 5.5 Рекомендации по ведению пациентов с аксиальным<br>спондилоартритом     | 255 |
| 5.6 Критерии эффективности терапии   | 275 |
| 5.7 Прогноз аксиального спондилоартрита                                    | 278 |
| ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 5   | 281 |

## ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты представляют собой группу заболеваний, характеризующихся первично хроническим, прогрессирующим воспалительным процессом с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений) и периферических суставов, имеющих некоторые общие этиопатогенетические и клинические признаки.

Современная концепция спондилоартритов предусматривает выделение преимущественно аксиального и преимущественно периферического вариантов заболевания.

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости спондилоартритами, увеличивается количество пациентов молодого трудоспособного возраста, что приводит к значительным экономическим потерям, связанным с временной и стойкой нетрудоспособностью, ухудшению качества и жизни и сокращению ее продолжительности, усугублению физического и психологического дискомфорта.

Проблема спондилоартритов находится в центре внимания медицинской общественности. Изучению аспектов возникновения и развития заболевания, терапии и профилактики прогрессирования болезни посвящены научные исследования ведущих ревматологических центров. Активно исследуются вопросы наследования спондилоартритов, изучаются патоморфологические события, лежащие в основе патологии, обсуждается клинический полиморфизм болезни. Значительный прогресс достигнут в лечении спондилоартритов. Прежде всего, он связан с внедрением в клиническую практику моноклональных антител – таргетной терапии воспаления, позволившей кардинально изменить течение заболевания, предотвратить прогрессирование структурных изменений и развитие системных проявлений, существенно улучшить прогноз заболевания и минимизировать инвалидизацию пациентов.

В монографии систематизированы данные современной мировой литературы, касающиеся диагностики и лечения аксиального спондилоартрита.

# ГЛАВА 1

## СПОНДИЛОАРТРИТЫ. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.

### СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ

С 1900 года проводились многочисленные исследования, результаты которых убедительно доказывали существование связи между такими заболеваниями, как анкилозирующий спондилит (АС), реактивный артрит (РеА), псориазический артрит (ПА) и артропатии, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [6].

В результате сложилась концепция, согласно которой спондилоартриты (СпА) были принципиально разграничены с ревматоидным артритом (РА) и сформировали самостоятельную нозологическую группу.

С тех пор СпА представляют собой группу ревматических заболеваний, характеризующихся такими общими признаками, как наследственная предрасположенность, молодой возраст, преимущественно мужской пол, асимметричный олигоартрит, преимущественное поражение нижних конечностей, энтезопатии, дактилиты, воспалительная боль в спине, спондилит, спондилоартрит, сакроилеит, ассоциация с HLA-B27 антигеном, отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови, экстраартикулярные изменения (увеит, аортит, патология урогенитального тракта, кишечника и др.) [12].

Основными представителями СпА являются ПА, РеА, включая болезнь Рейтера, АС, в том числе и ювенильный АС. К данной группе заболеваний относятся также энтеропатические артриты (при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона (БК)). Обсуждается принадлежность к СпА так называемых недифференцированных СпА, к которым относят болезнь Уиппла, синдром SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteomyelitis), синдром SEA (Seronegative Enthesopathy and Arthropathy

syndrome), изолированный дактилит и HLA B27-ассоциированный увеит/иридоциклит.

СпА представляют собой значимую медико-социальную проблему, связанную с существенным влиянием не только на экономическое состояние общества в целом, но и на качество жизни каждого отдельного индивидуума.

Слова, сказанные в адрес СпА, ведущим специалистом в данной области, профессором Э.Р. Агабабовой в актовой речи «Современные направления исследований при спондилоартропатиях», оказались пророческими, так как подчеркнули огромную значимость СпА и растущий интерес к данной проблеме, а также очертили круг вопросов, требующих дальнейшего изучения, многие из которых продолжают исследоваться до настоящего времени [1].

Для изучения АС в 1995 году была создана международная рабочая группа – ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) [27], состоящая из экспертов-клиницистов, клинических эпидемиологов, представителей фарминдустрии и лиги пациентов. Заслугами ASAS являются разработка инструментов для оценки эффективности терапии, разработка индексов для учета активности и рентгенологической прогрессии заболевания, функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, создание специальных «счет-систем» для количественной оценки МРТ-изменений позвоночника, создание новых критериев диагноза АС, в том числе и раннего.

Над созданием рекомендаций по диагностике и лечению СпА также неустанно трудятся эксперты Европейской противоревматической лиги EULAR (European League Against Rheumatism) и американского колледжа ревматологов ACR (American College of Rheumatology).

Современная концепция СпА подразумевает выделение 2 вариантов заболевания: преимущественно аксиального и преимущественного периферического [25].

Необходимо обратить внимание на термин «преимущественно». При любом варианте СпА облигатным признаком является поражение осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС)), в свою очередь при преимущественно аксиальном преобладают черты осевого поражения, но это не исключает периферические проявления, которые будут в данном случае выражены менее значительно, чем аксиальные проявления. В свою очередь при преимущественно периферическом варианте преобладают поражения суставов, энтезов или развиваются дактилиты, что, однако, не исключает развития сакроилеита и поражения позвоночника.

Преимущественно аксиальный вариант СпА в свою очередь включает ранний, не имеющий рентгенологических признаков, аксиальный СпА (аксСпА) и АС.

К периферическому СпА относятся ПА, РеА, артрит, ассоциированный с ВЗК, а также недифференцированный СпА (рис.1).

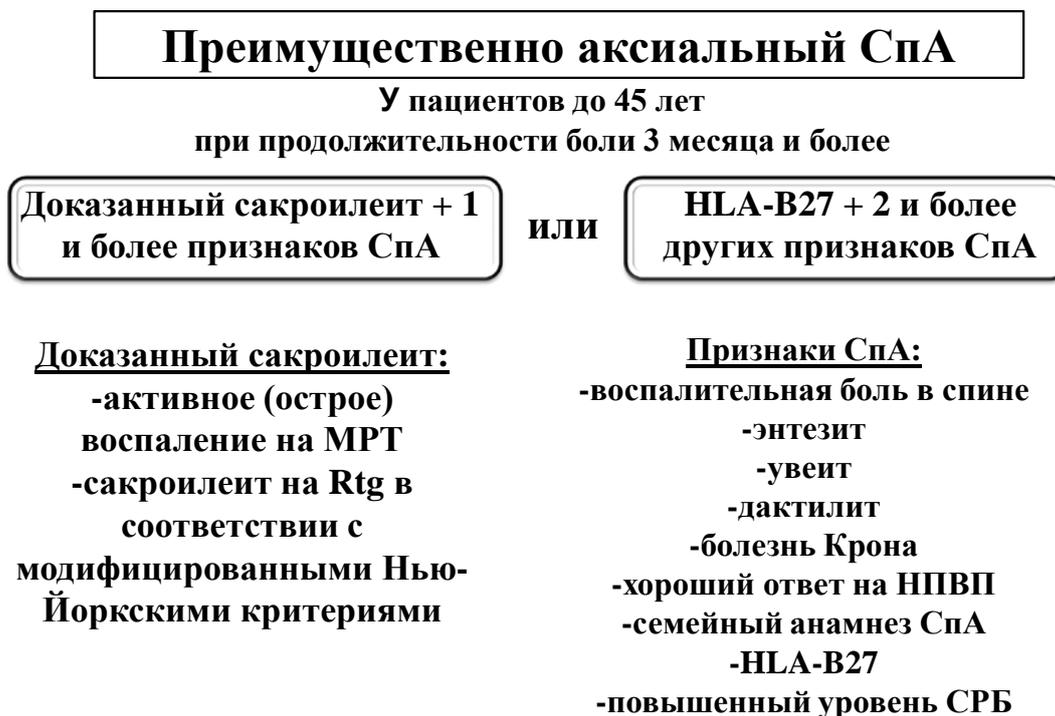


**Рисунок 1 – Структура заболеваний из группы спондилоартритов**

Преимущественно аксиальный вариант СпА наблюдается чаще всего у пациентов мужского пола в возрасте до 45 лет при продолжительности боли в

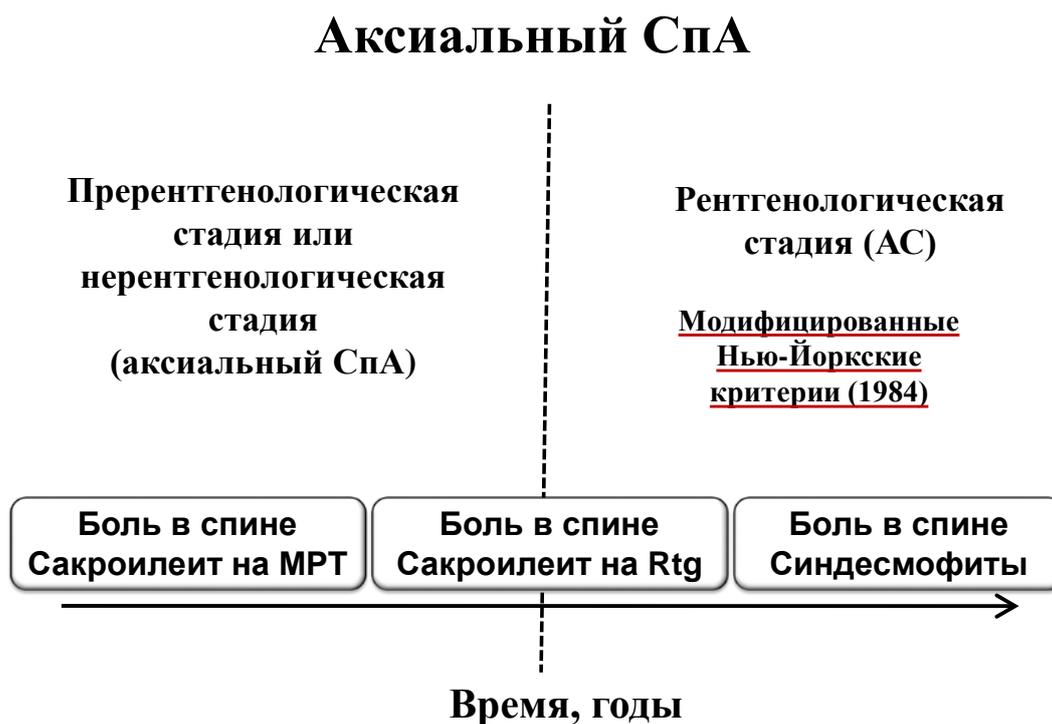
осевом скелете составляет 3 месяца и более. Диагностика данного варианта может основываться на доказательстве наличия у пациента сакроилеита (с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) или путем выявления рентгенологических признаков сакроилеита по модифицированным Нью-Йоркским критериям).

В дополнение к доказанному сакроилеиту необходимо добавить не менее одного признака СпА из таких как: воспалительная боль в спине, энтезит, увеит, дактилит, болезнь Крона, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), семейный анамнез СпА, позитивный HLA-B27, повышенный уровень С-реактивного белка. Существует возможность диагностики аксиального СпА на основе обнаружения позитивного результата на HLA-B27, в этом случае дополнительно у пациента должно быть 2 и более признаков СпА, перечисленных выше (рис.2).



**Рисунок 2 – Диагностическая схема преимущественно аксиальных спондилоартритов**

При анализе представленной диагностической схемы необходимо четко дифференцировать ранней, не имеющих рентгенологических признаков аксиальный СпА и типичный АС, представляющие собой последовательные стадии континуума одного заболевания и сущность одного и того же патологического процесса (рис.3).



**Рисунок 3 – Стадии развития патологического процесса при преимущественно аксиальном спондилоартрите**

Однако необходимо помнить, что диагноз АС мы имеем право выставить лишь в том случае, если у пациента выполняются модифицированный Нью-Йоркские критерии АС [36] (рис.4).

## Модифицированные Нью-Йоркские критерии АС

- Ночная боль и скованность в нижней части спины не менее 3 месяцев, уменьшающаяся после физических упражнений
- Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости
- Уменьшение экскурсии грудной клетки
- Двухсторонний сакроилеит 2-3 стадии или односторонний – 3-4 стадии

Для установления диагноза необходимо присутствие одного клинического критерия и Rtg изменений

Чувствительность 83%, специфичность 98%

### Рисунок 4 – Модифицированные Нью-Йоркские критерии для диагностики анкилозирующего спондилита

Таким образом, новые критерии ASAS позволяют выявить аксСпА без рентгенологических признаков сакроилеита, что является чрезвычайно важным обстоятельством, поскольку повышает внимание к пациентам, имеющим ранние признаки СпА и способствует максимально раннему, а потому более эффективному по сравнению с поздними сроками заболевания, назначению патогенетической терапии.

Второй набор критериев предназначен для диагностики преимущественно периферических вариантов СпА. Для верификации диагноза необходимо наличие артрита или энтезита или дактилита (достаточно иметь какой-либо один из трех признаков), а дополнительно – 1 и более признаков из следующих: увеит, псориаз, болезнь Крона, предшествующая инфекция, позитивный HLA-B27, доказанный сакроилеит или 2 и более признаков из следующих: артрит, энтезит, дактилит, воспалительная боль в спине, семейный анамнез СпА (рис.5).

# Преимущественно периферический СпА

Артрит или энтезит или  
дактилит +

**1 и более признаков СпА**

-увеит  
-псориаз  
-болезнь Крона  
-предшествующая  
инфекция  
-HLA-B27  
-доказанный сакроилеит

**2 и более других  
признаков СпА**

-артрит  
-энтезит  
-дактилит  
-воспалительная боль в спине  
-семейный анамнез СпА

**Чувствительность 77,8%, специфичность 82,8%**

## Рисунок 5 - Диагностическая схема при преимущественно периферическим спондилоартрите

Ранний процесс, не имеющий признаков сакроилеита на рентгенограммах, но характеризующийся типичной клинической картиной, возможной серопозитивностью по HLA-B27 и признаками воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах на МРТ, называется ранним дорентгенологическим или нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА). Известно, что АС развивается в течение 2-х лет заболевания у 10% пациентов с ранним дорентгенологическим аксСпА, а в течение 10 лет – в 60% случаев [8].

Согласно результатам наблюдения пациентов с аксСпА не менее 12 месяцев в московской когорте КоРСар (Когорта Раннего Спондилоартрита) у 25% пациентов с нр-аксСпА развился рентгенологически выявляемый сакроилеит и подтвердился диагноз АС. Изначально среди них у 28,5% человек имелись выявляемые при МРТ признаки активного сакроилеита, у

57,1% — хронического сакроилеита, а у 14,4% не выявлено патологических изменений по данным МРТ. Авторы исследования также поддерживают точку зрения, что нр-аксСпА является ранней стадией АС [2].

Типичный АС или болезнь Бехтерева – Мари - Штрюмпеля - заболевание из группы СпА, характеризующееся хроническим прогрессирующим воспалительным поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов), развитием энтезопатий, а также разнообразными системными проявлениями. Возникающие при АС структурные изменения осевого скелета, синдесмофиты и костные анкилозы периферических суставов сопровождаются ограничением подвижности, снижением физической активности и качества жизни пациентов [16, 17].

АС страдали еще жители Древнего Египта [18,31]. В 1559 году итальянский анатом Реальдо Коломбо описал симптомы АС в труде «Анатомия» [11], в 1693 году ирландский врач Бернард Коннор исследовал скелет с признаками анкилозирования позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [13, 14]. Между 1831 и 1879 годами клинические признаки АС достаточно точно были охарактеризованы группой английских врачей (Lyons, Adams, Todd, Hare, Brodie, Wilson, Brodhurst, Hilton, von Thaden, Fagge, Sturge) [5].

В 1893 году русский ученый В.М. Бехтерев описал болезнь под названием «одеревенелость позвоночника», однако он считал, что первичным является поражение оболочек спинного мозга, а вторичным – дегенеративные изменения, приводящие к анкилозированию позвоночника [7]. Бехтерев указывал, что при АС изменения в позвоночнике не имеют воспалительного характера, заболевание протекает без болей, но приводит к деформации осевого скелета. Наиболее известная его статья «Одеревенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания» была опубликована в журнале «Врач» в 1892 году.

В 1897 году хроническое анкилозирующее заболевание позвоночника описал немецкий врач Адольф Штрюмпель [35], а в 1898 году французский

врач Пьер Мари предложил термин ризомелический спондилит [24]. И П.Мари, и А.Штрюмпель наблюдали пациентов, у которых поражение позвоночника сопровождалось периферическим артритом.

Установление связи заболевания с HLA-B27 антигеном принадлежит американцам Ли Шлосстейну, Родни Блюстоуну, Полу Терасаки и англичанам Дэрику Брувертону, Каффри и Николсу. Рентгенологические признаки АС были описаны D.Krebs, G.Scott, J.Forestier и J. Robert в 1930 году [19].

Среди пациентов с АС преобладают мужчины молодого трудоспособного возраста. Типичный возраст дебюта заболевания – 15-40 лет, женщины болеют в 2-8 раз реже, чем мужчины [9, 16, 32].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении числа случаев заболеваемости СпА во всем мире. По данным СОPCORD (Community-Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) в США распространенность СпА выше, чем ревматоидного артрита (РА), а в ряде Европейских стран (Финляндии, Швеции, Франции, Италии и др.) показатели заболеваемости СпА и РА приблизительно равны [3].

Заболеванием страдают от 0,5% до 2% населения, в среднем 0,9% [29]. АС занимает второе место по распространенности среди воспалительных ревматических заболеваний [4].

Для развития АС имеют значение определенные расовые, этнические и географические факторы. Например, лица белой расы подвержены более высокому риску болезни. Наибольшая заболеваемость АС характерна для населения северной Европы, индейцев племени Хайда (Канада), а среди эскимосов племени Зупик (Аляска) распространенность заболевания составляет 2,5% [28]. Наименьшая заболеваемость АС характерна для жителей африканского континента.

Социально-экономическая значимость АС определяется как высокой распространенностью в популяции [20], так и стоимостью болезни, которая

складывается из прямых, непрямых и дополнительных (нематериальных) затрат.

Прямые затраты включают оплату диагностических (лабораторных, инструментальных и др.) мероприятий, стоимость пребывания в стационаре, стоимость длительного амбулаторного медикаментозного и немедикаментозного лечения, зарплату медицинского персонала, участвующего в обследовании, лечении и реабилитации пациентов, а также оплату ряда немедицинских услуг (транспорта, питания и др.).

Непрямые затраты связаны с произведенной продукцией вследствие снижения или утраты трудоспособности, а нередко – и преждевременной смерти больных. Согласно результатам исследований, проведенных в европейских странах, 50-90% пациентов с АС являются работающими, продолжительность временной нетрудоспособности составляет от 6 до 46 дней в году, а полная утрата трудоспособности характерна в среднем для 20% больных АС.

На когорте из 529 пациентов с АС было установлено, что 5% больных потеряли работу в течение первого года после установления диагноза, 13% - через пять лет, 21% - после 10 лет, 23% - после 15 лет и 31% - через 20 лет [17, 38].

Нематериальные затраты включают в себя снижение качества жизни пациента, обусловленное его психоэмоциональными переживаниями, физическими и моральными страданиями, возникающими проблемами в семейных отношениях [21], потерей пациента как личности [Насонова, В.А. Медико–социальное значение XIII класса болезней для населения России / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева // Научно–практическая ревматология. – 2001. – №1. – С. 7–11]. Для пациентов с АС характерно значительное снижение качества жизни [39]. Проблема социальной дезадаптации наиболее актуальна для пациентов – мужчин, имеющих низкий уровень образования [37].

Существенное влияние на качество жизни пациентов оказывает также необходимость постоянной медикаментозной терапии, которая нередко сопровождается побочными явлениями.

Нельзя забывать и о повышенном по сравнению с общей популяцией риске кардиоваскулярных событий у пациентов с АС. В исследовании Eriksson JK. с соавт. 2016 года [22] было показано, что 30-50% пациентов с АС имеют повышенный риск кардиоваскулярных осложнений. По сравнению с ревматоидным артритом при АС наблюдалась меньшая частота острого коронарного синдрома и тромбоэмболических событий, но большая по сравнению с общепопуляционными показателями. Инсульт наблюдался примерно с одинаковой частотой при ревматоидном артрите и при АС, при этом достоверно чаще, чем в популяции здоровых лиц сходного возраста.

Несмотря на значительную актуальность, АС продолжает оставаться недостаточно изученной патологией. Обсуждаются вопросы, касающиеся генетической предрасположенности и внешнесредовых факторов, изучаются нюансы патогенетических событий, много спорных вопросов связано с механизмами развития спондилита, сакроилеита, энтезопатий.

Возникают значительные трудности при постановке диагноза в ранние сроки (первые 1-2 года от дебюта клинических симптомов) и при выборе тактики активного терапевтического вмешательства. Прежде всего, это связано с субклиническим или волнообразным течением заболевания, приводящим к запаздыванию первого визита пациента к врачу. С другой стороны имеются значительные проблемы наблюдения пациентов специалистами. Согласно исследованию Dean LE. с соавт. 2016 года [15] в Шотландии лишь третья часть пациентов с АС наблюдается ревматологами, в то время как остальные пациенты курируются врачами общей практики. В свою очередь такая ситуация требует от врачей общей практики владения вопросами ранней диагностики АС, выбора терапии и мониторинга ее эффективности и безопасности.

В настоящее время временной промежуток между первыми признаками аксСпА и верификацией диагноза составляет 5-10 лет.

Одной из главных причин поздней диагностики является несвоевременное направление пациентов к ревматологу терапевтами и другими врачами различных специальностей при первичном обследовании пациентов с хроническим болевым синдромом в позвоночнике.

Многие врачи ошибочно расценивают болевой синдром как признак дегенеративного процесса (остеохондроза, спондилоартроза, спондилеза). Это связано, прежде всего, с отсутствием дифференцированного восприятия механической и воспалительной боли в спине, а также с недооценкой результатов лабораторного обследования, указывающих на воспаление. Проблемы верификации диагноза усугубляются назначением «рутинных» методов визуализации, в частности, рентгенологического обследования. Известно, что чувствительность данного метода для диагностики воспалительных изменений при раннем аксСпА не превышает 20%. Недаром ранний аксСпА называют «дорентгенологическим».

Назначая «традиционную терапию», такую как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), врач, несомненно, достигает поставленной задачи – препараты оказывают противовоспалительный и обезболивающий эффект, а пациент возвращается к труду. При следующем рецидиве болевого синдрома пациент может и не обратиться к врачу, так как он уже знает, какие лекарственные средства ему помогли в предыдущий раз, и займется «самолечением». Зачастую, лишь обратив внимание на изменение осанки, или при развитии системных проявлений, или серьезных осложнений заболевания, сам пациент или его родственники станут настаивать на консультации ревматолога. Однако, установив диагноз АС по действующим ныне Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (АС), параллельно мы должны констатировать длительный стаж болезни и с большой долей вероятности предположить низкую эффективность либо

полное отсутствие эффекта патогенетической терапии, в том числе и генно-инженерными базисными препаратами.

В то же время, предположив на основании знаний и опыта воспалительный характер боли в спине, подкрепив свои предположениями результатами лабораторного обследования, выявляющими воспаление, данными о носительстве HLA-B27 антигена, и признаками воспаления на МРТ, мы можем выставить правильный диагноз практически в первые месяцы болезни. Тем самым, назначив адекватное противовоспалительное лечение, мы даем пациенту шанс на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а значит сохранение качества жизни и трудоспособности.

Одно из недавних исследований [10], посвященное изучению распространенности клинических признаков раннего аксСпА у пациентов с болью в спине, включало 2517 пациентов, обследованных в 51 ревматологическом центре в 19 странах Латинской Америки, Африки, Европы и Азии. Оказалось, что у 38,7% пациентов боль в спине имела воспалительный характер. Среди пациентов с воспалительной болью в 29,1% случаев выполнялись критерии дорентгенологическое раннего аксСпА и в 53,72% - критерии АС. Пациенты с ранним аксСпА демонстрировали высокую активность заболевания (средний уровень ASDAS (СОЭ)  $2,62 \pm 1,17$ ; ASDAS (С-реактивный белок)  $2,52 \pm 1,121$ ). Пациенты с АС также имели высокую активность ( $2,97 \pm 1,13$  и  $2,93 \pm 1,18$  соответственно). Величина индекса BASDAI для раннего аксСпА составила  $4,03 \pm 2,23$  и  $4,56 \pm 2,17$  для АС, что указывает на субоптимальный контроль активности в обоих случаях [8].

Зачастую, возникающие в дебюте заболевания боли в позвоночнике, расцениваются пациентами и врачами как проявления остеохондроза позвоночника, радикулопатии, что приводит к диагностическим ошибкам и неадекватному лечению.

В наблюдаемой нами группе больные длительное время больные находились на диспансерном наблюдении у невропатолога и терапевта, получали лечение по поводу дискогенного радикулита (21%) и остеохондроза позвоночника (28%).

Средняя продолжительность периода времени от возникновения первых симптомов заболевания до верификации диагноза АС у женщин обычно больше, чем аналогичный показатель у мужчин [34].

Трудности своевременности диагностики АС также могут быть связаны также с гетерогенностью клинической картины, преобладанием периферического суставного синдрома, энтезопатий или системных проявлений над типичным аксиальным поражением. Спектр дифференциальной диагностики при аксСпА также довольно широк [33].

Большое значение имеет позднее появление (через год от развития клинических симптомов и позже) рентгенологических признаков сакроилеита, что затрудняет раннюю верификацию диагноза АС. Разумеется, проблемы верификации диагноза могут быть связаны с недооценкой роли МРТ для диагностики раннего аксиального СпА.

Запаздывание диагностики АС также связано с отсутствием достаточно четких диагностических критериев заболевания, использованием с диагностической целью неспецифических лабораторных критериев и малоинформативных инструментальных исследований. Большинство пациентов при первичной верификации диагноза АС имеют выраженные структурные изменения в осевом скелете, выявляемые рентгенологическим методом [23].

С целью улучшения ранней диагностики аксСпА необходимо пользоваться перечнем признаков, которые должны приниматься во внимание, быть «тревожными» для врачей различных специальностей и служить поводом для направления к ревматологу. Такие признаки удачно суммированы и представлены в рекомендациях, утвержденных Международным обществом по изучению спондилоартритов по раннему

направлению к специалисту пациентов с подозрением на аксСпА терапевтами и врачами, не имеющими квалификацией ревматолога [26], которые выглядят следующим образом:

*Пациенты, страдающие хроническим болевым синдромом ( $\geq 3$  месяцев) в спине с наступлением боли в 45 лет, должны быть направлены к ревматологу при наличии хотя бы одного из следующих критериев:*

### **Воспалительная боль в спине.**

*Воспалительная боль в спине должна предполагаться при наличии как минимум 4 из 5 критериев [30]:*

- *Возраст начала  $\leq 40$  лет;*
- *Начало заболевания, протекающее без явных симптомов;*
- *Улучшение состояния при выполнении комплексов упражнений (при физической нагрузке);*
- *Отсутствие улучшения при неактивном образе жизни (в покое);*
- *Появление боли по ночам (с улучшением при пробуждении).*

#### **1. Обнаружение антигенов HLA-B27.**

**2. Сакроилеит на компьютерной томографии (рентгенография или магнитнорезонансная визуализация).**

*Магнитнорезонансная томография не является скрининговым методом обследования пациентов. Она должна быть назначена при неоднозначных трактовках результатов визуализации более простыми методами, при подозрении на аксСпА, при устойчивых или прогрессирующих клинических признаках СпА.*

**3. Периферические проявления (артрит, энтезит, дактилит), внесуставные проявления (псориаз, воспалительные заболевания кишечника и/или увеит).**

*В соответствии с определениями, используемыми для аксСпА [16]:*

**Артрит** – диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе воспаления

синовиальной оболочки (синовита), характеризующего деформацией (припухлостью) периферического сустава.

**Энтезит** – диагностируется на основании выявленной на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе самопроизвольной боли или болезненности при пальпации в местах прикрепления сухожилий или связок к костям, например, пяточного сухожилия или подошвенной фасции к пяточной кости.

**Дактилит** – диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе воспаления суставов пальца («осевой» артрит) и периартикулярных тканей с изменением цвета кожных покровов («сосискообразный» палец).

**Внесуставные проявления** - диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, переднего увеита.

#### **4. Наличие в анамнезе случаев заболевания SpA.**

Наличие в анамнезе случаев заболевания SpA означает: наличие у родственников первой степени родства (мать, отец, сестры, братья, дети) и родственников второй степени родства (дедушки и бабушки по материнской или отцовской линии, тети, дяди, племянницы и племянники) любого из перечисленных параметров: (1) анкилозирующий спондилит; (2) псориаз; (3) острый увеит; (4) реактивный артрит; и (5) воспалительные заболевания кишечника.

#### **5. Положительная реакция на НПВП.**

Положительная реакция на НПВП означает отсутствие болей в спине или значительное улучшение через 24-48 часов после принятия полноценной дозы НПВП.

#### **6. Повышение белков острой фазы воспаления.**

Повышение белков острой фазы подразумевает превышение верхней границы нормы сывороточной концентрации С-реактивного белка или СОЭ.

*Необходимо помнить, что эти показатели, особенно СОЭ являются неспецифическими и должны расцениваться в пользу подтверждения активного СпА только после исключения других причин для их повышения.*

Предложенные рекомендации представляют собой универсальный и гибкий подход, который может быть предложен почти каждому специалисту, не обладающему квалификацией ревматолога, который может обратить внимание на пациента с возможным аксСпА. Например, простая стратегия для гастроэнтеролога должна включать направление к ревматологу всех пациентов, страдающих ВЗК, которые сообщили о хронических болях в спине с началом в возрасте до 45 лет. Для данных специалистов стратегия направления подразумевает лишь короткий опрос пациента.

Рекомендации представляют собой важный шаг к постановке диагноза раннего аксСпА.

Таким образом, аксСпА представляет собой актуальную проблему современной ревматологии. Дальнейшее изучение этиологии и патогенеза заболевания, особенностей его клинической картины, накопление новых сведений об эффективности и безопасности лечебных схем с использованием генно-инженерных болезнь-модифицирующих препаратов, будет способствовать максимальному контролю над активностью болезни, позволит пациентам добиться и удержать состояние ремиссии или низкой активности заболевания, а врачам реализовать современную стратегию «лечение до достижения ремиссии» при аксСпА.

## ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 1

1. Агабабова, Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Э.Р. Агабабова // Актовая речь. 1-й Всеросс. Конгр. ревматол., Саратов, 2003.

2. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б. и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? // Тер. Архив. – 2017. - №89(5). – С. 33-37.

3. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review // Curr. Rheumatol. Rep. – 2008. – Vol. 10(5). – P. 371-378.

4. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 8-18.

5. Arnett, F.C. Ankylosing spondylitis 1992: from Connor to transgenes / F.C. Arnett // J. Ir. Coll. Physicians. Surg. – 1993. – Vol. 22. – P. 207-211.

6. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reuter's disease, the intestinal arthropathies and Behchet's syndrome / J.M. Moll [et al] // Medicine (Baltimore). – 1974. – Vol. 53. – P. 343-364.

7. Bechterev, W. Steifigkeit der Wirbelsaule und ihre Verkrummung als besondere Erkrankungsform / W. Bechterev // Neurol. Centralbl. – 1893. – Vol. 12. – P. 426-434.

8. Boonen A., Sieper J., van der Heijde D.M. et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis // Semin.Arthritis Rheum. – 2015. – Vol. 44. – P. 556-562.

9. Braun, J. Inception cohorts for spondyloarthropathies / J. Braun, J. Sieper // Z. Rheumatol. – 2000. – Vol. 59. – P. 117-121.

10. Burgos-Vargas R., Wei J., Rahman M. Et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study // Arthritis Research&Therapy – 2016. – Vol. 18. – P. 132.

11. Colombo, M.R. De Re Anatomica Venice / M.R. Colombo. – 1559. – P. 32.
12. Concepts and epidemiology of spondyloarthropathies / J. Sieper [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 401–407.
13. Connor, B. Dissertationes medico-physicae / B. Connor. - Sheldonian Theatre, Oxford. – 1695. – P. 206.
14. Connor, B. Lettre ecrite a Monsier le chevalier Guillaume de Waldegrave, premier medicin de sa Majeste Britannique / B. Connor. - Paris, 1693. – P. 17.
15. Dean LE., Macfarlane GJ., Jones J.T. Differences in prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care: only one-third of patients are managed in rheumatology / Rheumatology (Oxford). – 2016.
16. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database / A. Zink [et al] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 613-622.
17. Employment, work disability and workdays lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Dutch patients / A.Boonen [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 353-358.
18. Fellman, J. Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis / J. Fellman // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 1991. – Vol. 80. – P. 576-579.
19. Forestier, J. Gilbert Scott memorial oration. Ankylosing spondylitis at the beginning of the century. / J. Forestier // Rheumatism (Journal of the Charterhouse Rheumatism Clinic). – 1964. – Vol. 20. – P. 28-53.
20. Gabriel, S.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S.E. Gabriel, K. Michaud // Arthritis Res. Ther. – 2009. Vol. 11(3). – P. 229.
21. Impact of the ankylosing spondylitis on the professional activity / M. Montacer Kchir [et al] // Joint Bone Spine. – 2009. – Vol. 6. – P. 448-452.

22. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol.81(9). – P. 123-129.

23. Khan, M.A. Update on spondyloarthritis / M.A. Khan // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 896-907.

24. Marie, P. Sur la spondylose rhizomelique / P. Marie // *Reev. Medecine.* – 1898. – Vol. 18. – P. 285-315.

25. New classification criteria for spondyloarthritis / M. Rudwaleit [et al.] // *Int. Adv. J. Rheumatol.* – 2010. - Vol. 8. – P. 1-7.

26. Poddubnyy D., van Tubergen A., Landewe R. et al. Development of an ASAS-endorsed recommendations for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. - Vol. 74. – P. 1483-1487.

27. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group / D. van der Heijde [et al] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 2225-2229.

28. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaska Eskimos / G.S. Boyer [et al] // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 2292-2297.

29. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors / J. Braun [et al] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 58-67.

30. Rudwaleit M., Metter A., Listing G. et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54(2). – P. 569-578.

31. Ruffer, M.A. Studies of the paleopathophysiology of Egypt / M.A. Ruffer // Chicago. - University of Chicago Press, 1921. – P. 48.

32. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age of onset / L.G. Kennedy [et al] // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – P. 1900-1904.

33. Slobodin G., Lidar M., Eshed I. Clinical and imaging mimickers of axial spondyloarthritis // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2017. – May 20. Pii: S0049-0172(17)30194-4.

34. Spondyloarthropathy in community: differences in severity and disease expression in Alaska Eskimo men and women / G.S. Boyer [et al] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 170-176.

35. Strumpell, A. Bemerkungen über chronisch-ankylosierende Entzündung der Wirbelsoule und der Hüftgelenks. / A. Strumpell // *Deutsch Nervenheilk.* – 1897. – Vol. 11. – P. 338-342.

36. Van der Linder, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria / S. Van der Linder, H.A. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis Rheum.* – 1984. – Vol. 27. – P. 361-366.

37. Ward, M.M. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis / a survey of 175 patients / M.M. Ward // *Arthritis Care Res.* – 1999. – Vol. 12. – P. 247-255.

38. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison among three European Countries / A. Boonen [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 429-437.

39. Yanq X., Fan D., Xia Q. et al. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis // *Qual. Life Res.* – 2016. - Vol. 14 (1). – P. 118-121.

## ГЛАВА 2

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

#### 2.1. Генетическая предрасположенность

Взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов имеет большое значение для развития аксСпА. Основным маркером генетической предрасположенности является носительство HLA-B27 антигена [149].

АксСпА развивается у 1-2% носителей HLA-B27. В случае наличия заболевания у родственников первой линии родства риск болезни увеличивается до 20%. Вероятность развития заболевания у детей пациентов с АС составляет от 4% до 30%, однако при наличии у детей антигена HLA-B27 вероятность заболевания повышается. В среднем риск заболевания детей у больного АС с партнёром, не имеющим этой болезни, около 11% [149].

Ген HLA-B27, расположенный на коротком плече 6 хромосомы, представлен семейством 31 тесно связанных аллеля, названных субтипами, что определяет гетерогенность молекулы HLA-B27 [140,192].

С аксСпА тесно ассоциировано носительство субтипов HLA-B\*2702, \*2703, \*2704, HLA-B\*2705 and \*2707. Область молекулы HLA-B27, ответственная за патогенетические события при АС локализована в участке, одинаковом для всех субтипов HLA-B27, но отличающемся от других типов HLA I класса [85].

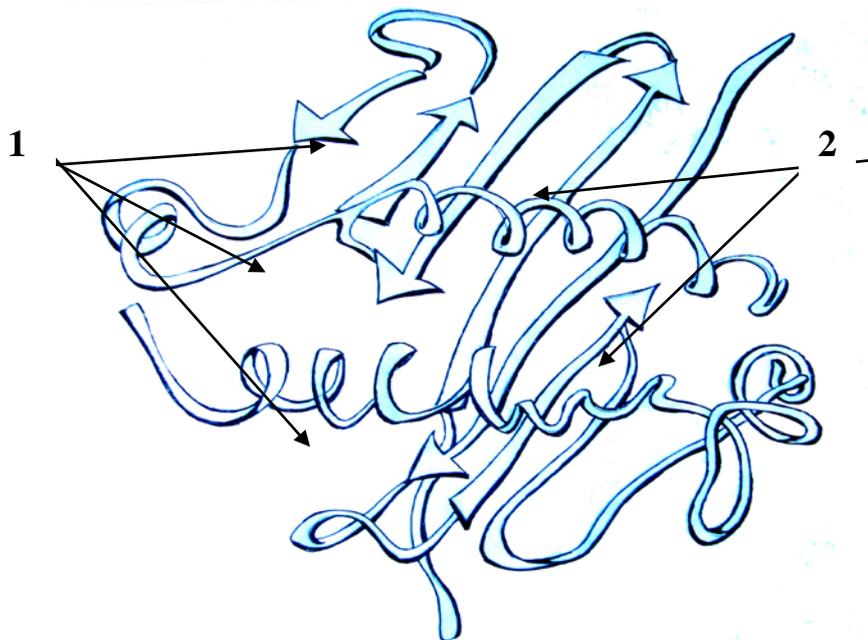
По-видимому, структурные особенности различных субтипов HLA-B27 обуславливают менее эффективное распознавание ими бактериальных антигенов по сравнению с другими антигенами HLA I класса, что приводит к нарушению нормального Т-клеточного ответа и персистенции

бактериальных антигенов [38]. Частота носительства HLA-B27 при аксСпА составляет 90-95% по сравнению с 6-8% в общей популяции.

Кроме того, АС ассоциируется с носительством HLA-B60 как у HLA-B27 позитивных, так и HLA-B27 негативных пациентов, а также с носительством HLA-B39 у HLA-B27 негативных лиц [85]. Основная функция молекул HLA I класса заключается в презентации антигенных пептидов Т-клеточным рецепторам цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

Молекула HLA-B27 состоит из полиморфной полипептидной тяжелой цепи массой 45кДа и нековалентно связанного с ней растворимого неполиморфного пептида меньшего размера массой 12кДа -  $\beta$ 2-микроглобулина. Тяжелая цепь состоит из 3 глобулярных доменов ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 и  $\alpha$ 3). Первые два домена формируют 2 антипараллельные спирали, которые расположены на платформе из 8-цепочечных пептидных складок, формирующих  $\beta$ -слой. Эта основа, в свою очередь, располагается на 2 бочкообразных структурах, сформированных из третьего домена и  $\beta$ 2-микроглобулина. Область  $\alpha$ 3 и  $\beta$ 2-микроглобулина по характеру укладки сходны с доменами иммуноглобулинов. Поверхности двух спиралей, обращенные внутрь, и верхняя поверхность  $\beta$ -слоя образуют полость, в которой происходит связывание антигенного пептида, распознаваемого Т-лимфоцитом.

Изображение молекулы HLA-B27 схематично представлено на рисунке 6.



1 – пептидные цепи, образующие  $\beta$  - слой; 2 –  $\alpha$ -спирали.

**Рисунок 6 - Схема молекулы HLA-B27**

Особенность молекул HLA I класса заключается в том, что в полость помещается линейный пептид длиной 8-10 аминокислот, который образуется из собственных белков или из протеинов вирусов и бактерий, которые внедряются в клетки. Антигенные пептиды находятся в контакте с тяжелой цепью в нескольких участках («карманах»).

Свойство, отличающее HLA-B27 от других аллелей HLA I класса, заключается в наличии так называемого В кармана тяжелой цепи. Этот карман связывается со вторым остатком антигенного пептида [67].

Существуют три основные гипотезы патогенетической роли HLA-B27 при СПА, основанные на важнейших свойствах этой молекулы, а именно: специфичности презентации пептидов в комплексе с данной молекулой, неустойчивости конформационной структуры молекулы («мисфолдинг»), а также ее способности образовывать внутри молекулы ковалентные гомодимеры, ответственные за распознавание рецепторов различных клеток лейкоцитарного ряда [149].

Триггерный механизм аксСпА на основе первого свойства молекулы HLA-B27 связан с тем, что при распознавании внешнего антигена в комплексе с HLA-B27 и представлении этого комплекса Т-лимфоцитам под влиянием, главным образом, интерлейкина (ИЛ)-2 происходит активация пролиферации Т-лимфоцитов. Т-клеточный рецептор начинает распознавать не только пептиды внешних антигенов, ассоциированные с HLA-B27, но и различные аутоантигены - компоненты собственных тканей («селф-лиганды») в комплексе с HLA-B27.

Собственные антигены имеют различные источники происхождения, например, могут являться дериватами протеинов суставного хряща, коллагена VI типа, рецептора 1 человеческого вазоактивного интестинального пептида и т.д. [8,46].

Аутоантигены могут образовываться в ходе цитотоксических эффектов Т-лимфоцитов, реализующихся в результате первичной антигенпрезентации внешних антигенов с помощью HLA-B27 [74].

Гипотеза перекрестного реагирования находит подтверждение в результатах исследований, доказывающих, что у различных пациентов с аксСпА Т-клеточные рецепторы лимфоцитов реагируют на одни и те же антигены [54]. Гипотеза исходит из наблюдений, что молекула HLA-B27 стремится образовывать гомодимеры на поверхности клетки [9]. HLA-B27 гомодимеры распознаются специфическими иммуноглобулин-подобными рецепторами киллерных клеток (KIRs) и лейкоцитарными иммуноглобулин-подобными рецепторами (LILRs) на натуральных киллерах (NK) и Т-лимфоцитах, что ведет к клеточной активации и продукции провоспалительных медиаторов [142]. Эта гипотеза не объясняет почему другие молекулы HLA или даже другие субтипы HLA –B, которые тоже образуют димеры, не ассоциируются с развитием АС [39,156].

Гипотеза артритогенного пептида сводится к тому, что существуют разнообразные иммунодоминантные артритогенные HLA-B27-специфические антигенные пептиды, которые являются частью артрит-

индуцирующих бактерий. Такие пептиды проявляют перекрестную иммунореактивность с аутоантигенами. Когда HLA-B27 позитивный пациент инфицируется артритогенным патогеном, то в суставе инициируется HLA-B27 специфический, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами, иммунный ответ [11].

Следующая гипотеза базируется на неправильной укладке молекулы HLA-B27 (мисфолдинг) внутри эндоплазматического ретикулума (ЭР) и формированию так называемого ответа неструктурированных белков [90]. Нарушение конформационной структуры молекулы HLA-B27 может приводить к запуску болезни посредством активации воспалительного процесса независимо от презентации антигенов. В ходе конформационных изменений молекула HLA-B27 может приобрести возможность узнавания новых антигенов, в том числе являющихся компонентами собственных тканей.

Обсуждается провоспалительный ответ на антигены, входящие в состав белков с нарушенной конформационной структурой, которые перегружают ЭР [166]. При накоплении в ЭР протеинов с неправильной структурой происходит изменение параметров жизнедеятельности клеток, развиваются разнонаправленные процессы, в том числе запускается провоспалительный ответ, характеризующийся продукцией разнообразных провоспалительных медиаторов, прежде всего цитокинов и хемокинов, который является основой для дальнейших иммунопатологических и патофизиологических событий [50,155].

Пусковым фактором такого провоспалительного ответа обычно является активация ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB), который транслоцируется в ядро и стимулирует транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины. Избыточная продукция основных провоспалительных медиаторов наблюдается не только в тех клетках, где непосредственно действует NF-κB, но и в клетках их

окружения. Конечным результатом перечисленных процессов является воспалительная реакция в суставах [50].

У пациентов со СПА есть доказательства прямого иммунного ответа на мисфолдинговые белки в мононуклеарных клетках из синовиальной жидкости [49].

HLA-B27 отличается от других HLA аллелей тем, что он имеет существенно более низкую скорость пространственной упаковки структуры молекулы, чем многие другие протеины.

На формирование правильной конформации (фолдинг) дополнительное влияние оказывает В карман, который сам по себе может индуцировать мисфолдинг, вызывая конформационные превращения тяжелой цепи или изменяя ее аффинность к комплексу с  $\beta$ 2-микроглобулином [50,155].

Мисфолдинг запускает индукцию шаперонов в ЭР и активирует NF- $\kappa$ B, что ведет к синтезу провоспалительных цитокинов [106]. Было продемонстрировано, что усиление стимуляции HLA-B27 ведет к повышению индуцируемой Толл-подобными рецепторами (TLR) продукции ИЛ-23 макрофагами, выделенными из костного мозга HLA-B27/Hub2m трансгенных крыс. В пользу гипотезы ответа неструктурированных белков свидетельствует повышенная экспрессия ИЛ-23 в кишечнике HLA-B27/hub2m трансгенных крыс, а также пациентов с болезнью Крона и СПА, а также то что ингибирование рецептора ИЛ23-p40 единицы демонстрирует хороший эффект при СПА [4,77,105]. Однако было установлено, что повышение экспрессии b2m в крысиной модели HLA-B27/hb2m для того, чтобы снизить ответ неструктурированных белков не предотвращает, а даже модулирует фенотип болезни [7]. Более того, оказалось, что индуцируемое липополисахаридом повышение продукции ИЛ-23 макрофагами пациентов с АС не связано с индукцией ответа неструктурированных белков, даже при стимуляции HLA-B [123].

Созревание молекулы HLA-B27 также происходит внутри ЭР. Создание агрегата стабильной HLA-B27 (комплекс тяжелой цепи с  $\beta$ 2-

микроглобулином) внутри ЭР является необходимым этапом перед экспортированием молекулы на поверхность клетки. После синтеза тяжелой цепи происходит ее гликозилирование, свободные тяжелые цепи первоначально стабилизируются шаперонами (кальретикулином и тапазином) до достижения конформации, удобной для связывания  $\beta$ 2-микроглобулина; и, таким образом, формируется конечный пептид. В отсутствие  $\beta$ 2-микроглобулина тяжелые цепи изменяют свою конфигурацию (мисфолдинг) и деградируют [50]. Деграция в ЭР предшествует процессу ретротранслокации протеинов с измененной конформацией из ЭР в цитозоль, где происходит дегликозилирование, и деграция в протеасомах [216]. Распознавание гомодимеров тяжелых цепей HLA-B27 рецепторами на клетках различных лейкоцитарных групп приводит к их активации и изменению как естественного, так и приобретенного ответов на артритогенные патогены.

Однако ни одна из гипотез в отдельности не может удовлетворительно объяснить патогенез АС. Патогенетическая роль HLA-B27 может быть охарактеризована, исходя из общего понимания биологии этой молекулы, причем различные свойства молекулы HLA-B27, по-видимому, являются взаимозависимые по отношению к развитию заболевания [150].

В последние годы появились доказательства наличия при аксСпА генетической предрасположенности, не связанной с генами системы HLA. В частности, в патогенезе АС предполагается роль генов IL23R, ERAP1 и KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), исследуется значение полиморфизма гена KIRs (killer immunoglobulin-like receptors), являющихся регуляторами цитотоксичности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов в развитии заболевания [37,93].

По мере расширения спектра генетических исследований при АС стало понятно, что носительство HLA-B27 не может в полной мере отвечать за предрасположенность к заболеванию. Накапливались сведения о неоспоримой роли генетического полиморфизма. Было показано [40], что

частота встречаемости АС у HLA-B27-позитивных монозиготных близнецов составляет 63%, а у HLA-B27-позитивных дизиготных – 27%. Эти результаты продемонстрировали также, что в развитии АС имеют значение и негенетические факторы, такие как воздействия внешней среды, инфекционные агенты и, наконец, «стохастические события» в системе иммунитета.

В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований, в том числе и GWAS (genome-wide association study), подтверждающие наличие при АС генетической предрасположенности, не связанной с генами системы HLA [18,24,29,227].

На основании результатов изучения генов, предрасполагающих к развитию аксСпА, на когорте пациентов с АС и здоровых лиц, включающей более 10000 человек [112], выявлено, по крайней мере, 25 локусов, опосредующих АС, 11 из которых были идентифицированы ранее.

Основные АС-ассоциированные генетические варианты включают IL-23R, IL-12 $\beta$ , Tyk2, IL27, and IL-6R. Локусы, обеспечивающие формирование АС, участвуют в запуске патофизиологических процессов и при других заболеваниях, таких как псориаз и воспалительные заболевания кишечника. Это указывает на патогенетическую общность данных заболеваний. Однако до сих пор полностью не ясны механизмы патогенеза каждого из перечисленных заболеваний с учетом носительства тех или иных локусов [225].

Установлено, что IL-23 способствует дифференцировке CD-позитивных Th17 лимфоцитов, которые продуцируют IL-17. Этот цитокин в свою очередь запускает продукцию других факторов (таких как IL-6, IL-8, TNF, хемокины, матриксные металлопротеиназы, активатор рецептора лиганда нуклеарного фактора  $\kappa$ B) разнообразными клетками [217].

Французское исследование СпА показало, что варианты локусов IL-23/Th17 влияют на экспрессию генов, участвующих в дифференцировке

Th17/Th1 клеток, и, наиболее вероятно, патологические исходы определяются комбинаторным ассортиментом различных вариантов [51].

В патогенезе аксСпА предполагается роль генов ERAP1 и KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), исследуется значение полиморфизма гена KIRs (killer immunoglobulin-like receptors), являющихся регуляторами цитотоксичности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов в развитии заболевания [37,93].

Идентифицированы оба варианта ERAP-1: предрасполагающий к АС и протективный. Относительный риск развития АС при носительстве ERAP1 составляет около 25%, в то время как для HLA-B27 этот показатель равняется 50%. Комбинация этих двух генов в наибольшей степени предрасполагает к развитию заболевания. Надо отметить, что ассоциация с ERAP1 имеет значение только для HLA-B27 позитивных пациентов [112].

Сильная генетическая ассоциация ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) с аксСпА, ограниченная HLA-B27 положительными случаями, имеет глубокие патогенетические последствия. ERAP1 участвует в обрезке пептидов до оптимальной длины для связывания с молекулами HLA 1 класса, и, таким образом, не только воздействует на стабильность и обработку HLA-B27, а также оказывает влияние на пептидный репертуар, представляемый иммунной системе, что вызывает модификацию конкретных адаптивных или аутоиммунных реакций при АС. Наиболее вероятным кажется, что патогенный эффект ERAP1 может быть опосредован через воздействие на механизмы врожденного иммунитета, такие, как изменение взаимодействия между HLA-B27 и иммунными рецепторами, например, такими как KIRs, находящимися на различных клетках системы иммунитета или посредством белков эндоплазматического ретикулума. ERAP1 варианты, связанные с пониженной активностью эндопептидазы, по-видимому, защищают от развития АС. Таким образом, ингибирование ERAP1 может лежать в основе будущей стратегии лечения [139].

ERAP2 уникальна для человека. В ERAP-2 дефицитных человеческих В лимфоцитах снижена поверхностная экспрессия МНС-I [194]. Остается непонятным может ли отсутствие ERAP-2 изменять презентацию антигена у тех пациентов с АС и болезнью Крона, которые имеют ассоциированные с заболеваниями ERAP 2 варианты. Интересен факт, что один вариант ERAP2 - rs2549782 ответственен за естественную резистентность к ВИЧ-1 [194]. Доказано, что ERAP2 варианты ассоциированы с АС у HLA-B27 негативных лиц, а ERAP1 ERAP2 гаплотип (*rs27044[G] rs30187[T] rs2549782[T]*) ассоциирован с семейным АС [112].

В дополнение к ERAP1 и ERAP2 две другие аминопептидазы (LNPEP и NPEPPS) также ассоциированы с АС [194].

Дополнительный риск развития аксСпА обеспечивается вариациями Т-клеточных линий (*EOMES, IL7R, RUNX3*, и *ZMIZ1* для CD8+ Т клеток, и *BACH2* и *SH2B3* для CD4+ Т клеток). Вариации в G-protein-coupled receptors (*GPR35, GPR37, GPR65, and GPR25*) также идентифицированы, но их участие в развитии АС недостаточно ясно. Установлено, что все известные «неМНС локусы» составляют лишь 4,3% предрасположенности к АС [194].

В 2015 году Vendelbosch S. et al. [137] показали, что гены KIRs не относятся к основным предрасполагающим к АС факторам. Однако результаты исследования подтвердили, что гены KIRs определяют прогрессию заболевания, а KIR3DL1 обладает протективным действием, предотвращает тяжелые клинические проявления аксСпА.

Проведен мета-анализ, посвященный оценке взаимосвязей между PD-1 rs11568821, rs2227982, rs2227981, CTLA-4+49 A/G, -318 C/T полиморфизмом и риском аксСпА [24]. Выявлена значительная ассоциация между АС и PD-1 rs2227982 полиморфизмом.

Большой интерес у клиницистов вызывает вопрос о генетической предрасположенности к анкилозирования позвоночника при аксСпА. Доказана роль Anthrax toxin-receptor 2 *ANTXR2 (CMG2)* как фактора риска

неоостеогенеза и анкилозирования при АС [191]. *ANTXR2* потенциально может воздействовать на неоостеогенез, так как это связанная с мембраной молекула, которая может взаимодействовать с low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP)-6 [62]. LRP6 представляет собой важный поверхностный рецептор для Wnt/ $\beta$ -catenin пути и может влиять на активность остеобластов.

Недавнее исследование [147] выявило два локуса риска неоостеогенеза (*HAPLN1-EDIL3* at 5q14.3 and *ANO6* at 12q12.1). *HAPLN1*, как было показано, участвует в образовании остеоцитов при спондилоартрозе, *EDIL3* оказывает ингибирующее воздействие на Wnt/ $\beta$ -catenin сигналы [223], *ANO6* играет роль в остеокластогенезе [223].

Результаты недавних исследований [16,138] также указывают на участие IL-23 в костной оссификации при аксСпА.

Изучались взаимосвязи между предрасположенностью к аксСпА, а также тяжестью его течения и GST-mu1 (*GSTM1*), GST-theta1 (*GSTT1*), GST-pi1 (*GSTP1*) -Ile105Val, а также полиморфизмом ангиотензин-превращающего фермента (angiotensin-converting enzyme (ACE)) I/D [118]. У пациентов с АС были выявлены повышенные уровни *GSTT1* null и ACE II генотипов по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,002$  и  $0,005$ , соответственно). Активность заболевания, в том числе уровни С-реактивного белка, были выше у пациентов, имевших ACE ID или DD генотипы по сравнению с пациентами, имевшими ACE II генотипы ( $p = 0,005$  и  $0,035$ , соответственно). Результаты показывают, что гены, ответственные за защиту от оксидативного стресса и гены ангиотензин-превращающего фермента могут играть роль в развитии АС и определять активность заболевания.

При исследовании ассоциации полиморфизма гена IL-23 с развитием аксСпА оказалось, что полиморфизм IL-23 rs7517847 более, чем rs2201841 предрасполагает к развитию данной патологии [241].

В 2015 году впервые были представлены данные об ассоциации полиморфизма miR-146a rs2910164G>C и miR-499 rs3746444T>C с развитием АС [241].

Факторами, предрасполагающими к АС, являются также MYH9 (myosin heavy chain 9), BCL11B (B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 11B), PTPRC (protein tyrosine phosphatase receptor-type C), CD3G (cluster of differentiation 3γ), CD247 (cluster of differentiation 247), CD4 (cluster of differentiation 4), IL7R (interleukin 7 receptor), и PRF1 (perforin 1) [213].

Установлена взаимосвязь между RTPN22 и аксСпА, а также было показано, что как С аллель (rs1217406), так и Т аллель (rs1217414) являются факторами риска заболевания (OR: 3,12 и 2,13 соответственно) [156].

Показано, что полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолат редуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene С677Т) является фактором, предрасполагающим к развитию аксСпА [244].

Радиографическая прогрессия аксСпА также имеет связь с генетическими факторами. В частности, были идентифицированы локусы костного морфогенетического протеина 6 (bone morphogenetic protein 6 (BMP6)), ассоциированные с рентгенологическими изменениями rs270378 (OR 1,97,  $p = 6,74 \times 10^{-4}$ ) и rs1235192 [OR 1,92,  $p = 1,17 \times 10^{-3}$ ] [137].

Генетическая предрасположенность имеет большое значение также для развития осложнений аксСпА. В частности, установлена взаимосвязь между полиморфизмом SAA1 (serum amyloid A1) rs12218 и возникновением амилоидоза у пациентов с АС [243].

С развитием острого переднего увеита у китайской популяции пациентов с аксСпА связан генотип С5 rs 2269067, при этом отмечается ассоциация с повышенной концентрацией С5 в сыворотке крови и увеличением продукции IL-17 [242], а также TNFSF15-rs3810936 [145].

Таким образом, существует генетическая предрасположенность к аксСпА, которая связана, главным образом, с носительством антигена HLA-

B27, а также с рядом других генетических факторов, определяющих возникновение заболевания, его активность и прогрессию.

## 2.2. Роль внешнесредовых факторов

Среди внешнесредовых факторов доминирующее значение имеют инфекционные агенты.

В эксперименте по созданию модели аксСпА у HLA-B27–позитивных трансгенных крыс возникают энтезиты; артриты; сакроилеит; поражение кожи, ногтей, глаз, сердца; воспаление желудочно-кишечного тракта; у самцов развивается орхит. Тяжесть клинических проявлений коррелирует в данном эксперименте с количеством экспрессируемых копий HLA-B27.

Любопытным является тот факт, что при содержании трансгенных животных в безмикробной среде заболевание не возникает [1].

При углубленном обследовании пациентов с аксСпА на наличие поражений желудочно-кишечного тракта примерно у трети больных выявлены макроскопические признаки воспаления [97], а у 25-62% пациентов обнаружены микроскопические признаки хронического воспалительного процесса в кишечнике [57,101,114].

Тесная связь между аксСпА и клинически манифестными, а также субклиническими вариантами воспаления в кишечнике свидетельствует о том, что представители кишечной микрофлоры, а в большей степени иммунная реакция, направленная против них, также могут участвовать в патогенезе аксСпА [222].

В развитии аксСпА предполагается роль *Klebsiella pneumonia* [200]. Остаток аминокислотной последовательности между антигенсвязывающим участком HLA-B\*2705 и нитрогеназой *Klebsiella pneumoniae* подтверждает

гипотезу молекулярной мимикрии как возможный механизм индукции заболевания при условии генетической предрасположенности и воздействия внешних факторов, прежде всего, инфекционных [186].

Многие пациенты с аксСпА имеют субклинический воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте, а также у них часто обнаруживаются повышенные уровни IgA, направленные против клебсиелл [74].

У пациентов с аксСпА установлено также повышение уровня антител к иерсиниям, кампилобактеру, шигеллам, сальмонеллам [144].

На наличие воспалительного процесса в кишечнике при аксСпА указывают результаты исследования, в ходе которого была выдвинута гипотеза о том, что аберрантный хоминг Т-лимфоцитов слизистой кишечника играет роль в индукции и поддержании артрита при СпА, в частности, при АС.

Изучалась экспрессия хоминговых молекул  $\alpha 4\beta 7$  и  $\alpha E\beta 7$  на Т-клетках слизистой кишечника у пациентов с аксСпА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц с целью установления их роли в хоминге мукозальных лимфоцитов. Оказалось, что в Т-клеточных линиях из слизистой кишечника больных аксСпА экспрессия  $\alpha E\beta 7$  была выше, чем у здоровых лиц [98].

Проведены исследования по изучению экспрессии индуцибельной изоформы синтазы оксида азота (iNOS) у пациентов с АС, которая экспрессируется при воспалительном процессе. При эндоскопическом исследовании гастродуоденальной и кишечной слизистой у пациентов с АС не были выявлены макроскопические повреждения, однако при использовании гистологических методов лимфоцитарная инфильтрация слизистой встречалась в 2 раза чаще у пациентов с АС по сравнению с группой здоровых лиц. Активность iNOS в слизистой кишечника, и экспрессия протеинов iNOS в lamina propria воспалительных клеток при АС была выше, чем в контрольной группе [151].

Лимфоцитарная инфильтрация и повышенная активность iNOS, а также гиперэкспрессия протеинов iNOS, характерные для слизистой оболочки кишечника у пациентов с АС, несомненно, указывают на наличие воспалительного процесса в кишечнике при данном заболевании [151].

Существует гипотеза, согласно которой HLA-B27 - позитивные пациенты с аксСпА первично имеют поражение энтезов, а истинные артриты являются у этих пациентов вторичными по отношению к энтезитам. С другой стороны, у HLA-B27 негативных лиц первичной мишенью может быть синовиальная мембрана, а присутствие бактерий или их антигенных компонентов в суставах может быть достаточным для развития синовита.

Спектр суставных и внесуставных проявлений болезни у HLA-B27 позитивных больных является результатом аутоиммунного ответа на перекрестно реагирующие аутоантигены, в данном случае присутствие бактериальных иммуногенов, запустивших иммунный ответ, уже не является обязательным.

В ряде случаев персистирующая бактериальная инфекция не контролируется иммунной системой хозяина, например, наблюдается низкая продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [150]. В данной ситуации сами микробы или антигенспецифические Т-клетки транспортируются кровью в энтезисы [173] и вызывают воспалительный процесс в этих тканях.

Таким образом, результаты экспериментов, а также многолетнее наблюдение за больными дают основания предполагать в качестве пускового фактора аксСпА неидентифицированную бактериальную инфекцию, инициирующую заболевание при условии генетической предрасположенности, однако какой-либо один конкретный возбудитель в настоящее время не может рассматриваться как виновник патологических процессов при данном заболевании [25,124].

### **2.3. Взаимосвязь спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника**

Проблема взаимосвязи СпА и ВЗК является предметом многочисленных исследований еще со времен выделения различных вариантов СпА в самостоятельные нозологические формы. Исследователи с помощью постоянно совершенствующихся методов и технологий на протяжении длительного времени пытаются ответить на вопрос о возможном участии ВЗК в развитии и поддержании СпА. Другой стороной проблемы является наличие у пациентов с ВЗК признаков СпА как внекишечных (системных) проявлений кишечной патологии.

Таким образом, взаимосвязь СпА и ВЗК является объектом изучения как ревматологов, так и гастроэнтерологов. Публикации последнего десятилетия демонстрируют ренессанс проблемы взаимоотношений между СпА и ВЗК и позволяют сделать выводы об актуальности дальнейшего изучения рассматриваемого вопроса.

Результаты исследований показывают, что аксСпА наблюдается у 2-16% пациентов с ВЗК (чаще при БК) [48]. Асимптомный и клинически явный сакроилеит был установлен у 12-20% пациентов с ВЗК, а периферический артрит у 11-20% пациентов. Ассоциация HLA-B27 обнаружена в 3,9-18,9% случаев [48].

При опросе пациентов с ВЗК на наличие признаков СпА (воспалительной боли в спине, периферического артрита, энтезита, дактилита, псориаза и увеита, а также ответа на НПВП), по крайней мере, один признак СпА был выявлен у 129 из 350 пациентов (36,9%). Достоверных различий между ответами пациентов с БК и НЯК получено не было. В исследованной когорте 51,2% пациентов когда-либо посещали ревматолога. Аксиальный СпА диагностирован у 27,3% пациентов,

периферический – у 30,3%, а другие ревматические заболевания были выявлены у 21,2% пациентов. Авторы делают вывод о том, что признаки СпА достаточно часто встречаются у пациентов с ВЗК, а также указывают на то, что гастроэнтерологи должны знать подобные проявления заболеваний и вовремя на них реагировать [178].

В другом исследовании артикулярные симптомы были оценены у 651 пациента с ВЗК. Из них 142 пациента сЯК и 120 пациентов с БК имели боль в суставах. В 46% случаев боль была ассоциирована с активным ВЗК, в 56% симптомы были интермиттирующими и в 19% случаев суставные симптомы предшествовали кишечным. 62 пациента (34 с БК и 28 с ЯК) предъявляли суставные жалобы при осмотре. Аксиальная артропатия выявлена в 52% случаев, олигоартрит – в 16%, полиартрит – в 23%. Встречался преимущественно олигоартрит суставов нижних конечностей и чаще он развивался при ЯК. Среднее количество пораженных суставов при болезни Крона было выше, чем при ЯК. Остеосцинтиграфия выявляла патологические изменения у 70% пациентов. Таким образом, суставные симптомы при ВЗК были выявлены в 40% случаев [14].

Еще одно наблюдение за 122 пациентами с ВЗК (28 с БК и 94 сЯК) выявило АС и СпА в 8,2% и 28,7% случаев соответственно. СпА чаще обнаруживались при БК по сравнению с ЯК, но частота АС не различалась в обеих группах. Не было корреляции между локализацией и протяженностью кишечного воспаления и наличия АС и СпА. Среди пациентов, имевших признаки СпА, большинство были женщины. Почти половина пациентов со СпА (45,7%) были не обследованы на суставную патологию до этого, хотя имели суставной синдром в анамнезе [178].

В когорте 311 пациентов с БК 29,9 лет среднего возраста установлено, что частота СпА составила 6,7% в течение 10 лет, 13,9% - через 20 лет и 18,6% - через 30 лет [15].

В целом, суставные симптомы составляют 16-33% всех экстракишечных проявлений ВЗК. Поражение опорно-двигательного

аппарата ухудшает качество жизни пациентов, а также может увеличивать их смертность. Периферические артриты протекают с обострениями на фоне активизации воспаления в кишечнике, в то время как аксиальное воспаление протекает в целом независимо от активности ВЗК [226].

В исследовании Vavricka S.R. и соавт. [89] оценены частота и факторы риска внекишечных проявлений ВЗК. Обследовано 950 пациентов с ВЗК (580 пациентов с БК и 370 – сЯК). У 249 пациентов (43%) с БК и 113 (31%) сЯК были обнаружены внекишечные проявления. Артрит выявлен у 33% пациентов с БК и у 21% - с ЯК, афтозные стоматит – у 10% и 4% соответственно, увеит – у 6% и 4% соответственно, узловатая эритема – у 6% и 3% соответственно, АС – у 6% и 2% соответственно, псориаз – у 2% и 1% соответственно, пиодермия – у 2% пациентов в обеих группах, первичный склерозирующий холангит – у 1% и 4% соответственно. Логистическая регрессия выявила следующие факторы риска внекишечных проявлений болезни Крона: активность заболевания (oddsratio (OR)=1,95, 95% confidenceinterval (CI)=1,17-3,23, p=0,01), семейный анамнез по ВЗК (OR=1,77, 95% CI=1,07-2,92, p=0,025). Для внекишечных проявлений ЯК не выявлено факторов риска [84].

В другом исследовании, включавшем 174 476 пациентов с ВЗК, БК выявлена в 188 случаях, ЯК – в 240. Псориаз был ассоциирован со значительным риском развития болезни Крона (относительный риск 4,00 (95%ДИ: 1,72-9,27), в то время как не наблюдалось риска для развития ЯК, ассоциированного с псориазом. Наиболее высоким был риск развития БК у пациенток с псориазом и ПА (относительный риск 6,43 (95%ДИ: 2,04-20,32). Авторы делают вывод о том, что сопутствующий псориазу артрит ассоциирован с высоким риском развития БК [181].

БК и ЯК – два доминирующих типа ВЗК, представляющие собой хронические рецидивирующие воспалительные процессы в ЖКТ [5]. Этиология ВЗК основана на взаимодействии между генетическими факторами и факторами среды и сопровождается нарушением регуляции

воспалительного ответа на кишечные микроорганизмы. ИЛ-23-Th 17 путь опосредует микробную защиту и воспаление кишечника. Этот путь регулируют множественные гены, включая ИЛ-12В и ИЛ-12R, ассоциированные как с БК, так и с ЯК [42]. Как генетические, так и факторы внешней среды влияют на развитие СпА, опосредуется данная патология также через Th1 и Th17/23 пути [35].

Таким образом, существуют механизмы для перекреста патогенетических механизмов ВЗК и СпА.

Наблюдения о возникновении СпА на фоне ВЗК навело на мысль, что ВЗК ассоциированные СпА развиваются вследствие преобразования локального иммунного процесса в кишечнике в системную аутоиммунную реакцию. Результаты исследований предполагают, что активация иммунной системы кишечника при определенных условиях может привести к генерации Т-клеточных клонов, которые покидают компартменты кишечника и перемещаются в суставы. Эти клоны способны к саморепликации и последующей индукции воспалительного процесса. Однако для реализации данной модели необходимы некоторые условия. Прежде всего, необходимо чтобы клоны Т-клеток смогли из кишечника попасть в суставы. Во-вторых, кишечные Т-клетки нуждаются в присутствии в суставе адекватного антигенного стимула, позволяющего этим клеткам реактивироваться. Наконец, иммунный ответ, происходящий в кишечнике, должен отвечать за воспалительное повреждение, наблюдаемое при СпА. Критическим моментом для трансфера воспалительного процесса из кишечника в суставы является возможность перенаправления тканеспецифичного хоминга воспалительных клеток, в основном Т-лимфоцитов, в синовиальный компартмент. При ВЗК патологическая реактивность Т-клеток против антигенов активируется комменсальной флорой и вызывает хроническое кишечное воспаление. В GALT - лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы) и мезентериальных лимфатических узлах профессиональные антигенпредставляющие клетки

(АПК) (прежде всего дендритные клетки) мигрируют из кишечной lamina propria, первично наивные Т-лимфоциты дифференцируются в специализированные Т-хелперы (Th1, Th2, Th17), таким образом приобретая способность поддерживать специфический иммунный ответ. Глобальные изменения, происходящие в дифференцированных Т-лимфоцитах во вторичных лимфоидных органах, включают экспрессию на поверхности клеток молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, которые ответственны за кишечник-специфичный Т-клеточный хоминг. Действительно, Т-клетки, активированные в пейеровых бляшках и мезентериальных лимфоузлах, экспрессируют кишечник-направленные интегрин  $\alpha 4/\beta 7$  и хемокиновый рецептор CCR9 [42]. В активированном состоянии эти клетки попадают в кровотоки. В слизистой кишечника взаимодействие между  $\alpha 4/\beta 7$  интегрином и его лигандом (молекула адгезии MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1)), экспрессированная на эндотелии вен [7] вызывают первичный роллинг и последующую остановку активированных Т-лимфоцитов. MadCAM-1 в норме экспрессируется на слизистой кишечника и его экспрессия усиливается в условиях воспаления [76]. Остановившись на поверхности кишечных венул, активированные Т-лимфоциты трансмигрируют через эндотелиальный слой и движутся в lamina propria, следуя градиенту, образованному CCR-9 специфическим лигандом CCL-25 [95]. Специфическое взаимодействие между  $\alpha 4/\beta 7$  интегрином с MadCAM-1 и CCL-25 является основным для Т-клеточного хоминга в кишечник. Однако это не значит, что другие молекулы не опосредуют межклеточное взаимодействие в этом процессе. Например, CD44, very late antigen-4 (VLA-4,  $\alpha 4/\beta 1$ ) и антиген-1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией (lymphocytes function associated antigen-1 (LFA-1,  $\alpha L\beta 2$ )), экспрессируемые активированными Т-клетками, играют роль в рекрутировании Т-клеток в кишечник. Более того, в эндотелиальных клетках воспаленного кишечника усиливается экспрессия сосудистого активированного пептида-1 (vascular activated peptide-1 (VAP-1)),

межклеточной молекулы адгезии 1 (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 (vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) и различных подгрупп селектинов (Р- и Е селектины), которые связывают Р-селектин гликопротеин-1 (P-selectin glycoprotein-1 (PSGL-1) на Т-клетках [197]. Однако эти молекулы не являются специфичными для кишечника. Тем не менее, многие факты свидетельствуют о том, что эти молекулы могут вовлекаться в хоминг активированных в кишечнике Т-лимфоцитов в другие органы. Начальные исследования указывают на то, что лимфоциты lamina propria, изолированные из воспаленного кишечника, способны связываться с невоспаленными синовиальными сосудами и это взаимодействие опосредуется CD44, VLA-4 и LFA-1 [66]. В то время как привязанность Т-лимфоцитов lamina propria к воспаленным сосудам синовиции зависит от VAP-1 и CD44 [198,199]. В отличие от клеток, изолированных из воспаленного кишечника, связывание малых Т-клеток памяти от пациентов с ВЗК зависило не только от VLA-4, но и от  $\alpha 4/\beta 7$ . В свою очередь иммунобласты, выделенные из lamina propria пациентов с ВЗК, используют CD44, LFA-1 и VAP-1 для адгезии к синовиальным сосудам. По этим свойствам они аналогичны иммунобластам из невоспаленного кишечника. Т-клетки из лимфоидных структур кишечника экспрессируют паттерны молекул адгезии и ответственны за специфический кишечный хоминг. Однако, при определенных условиях, они опосредуют выход активированных Т-клеток во внекишечные компартменты, такие как синовиальная ткань.

Как упоминалось ранее, вероятно, интестинальные бактерии поддерживают кишечное воспаление при ВЗК. Аналогичным образом, ВЗК-зависимые СПА, вероятно, зависят от взаимодействия между хозяином и кишечным микробиомом. Эта гипотеза поддерживается наблюдением, сделанным на крысиных моделях колита и колит-ассоциированных СПА. Крысы характеризовались гиперэкспрессией человеческого HLA-B27, у них спонтанно развивалось кишечное воспаление и СПА. Когда животные росли в стерильных условиях, воспаление у них не развивалось [224]. Однако, как и

кишечное воспаление, так и СпА развивались после того, как крысы попадали в обычные (нестерильные) условия [185], что указывает на то, что кишечный и суставной процессы зависят от присутствия бактерий в просвете кишечника.

Хотя многие попытки выделить живых патогенов из суставной жидкости при РеА закончились неудачно, присутствие *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* и *typhimurium*, *Yersinia*- и *Shigella*- зависимых антигенов доказано в суставах при этой патологии [236]. Данное наблюдение предполагает, что кишечные антигены могут транспортироваться в суставы моноцитами. Соответственно, макрофаги из *lamina propria* пациентов с ВЗК адгезируются к эндотелиальным клеткам синовиальной ткани [197]. Поэтому возможно, что рециркулирующие антиген-загруженные макрофаги могут обеспечивать антигенный стимул, нужный для поддержания активации Т клеток и воспаления в суставах. Критическая роль антигенной стимуляции в патогенезе ВЗК-связанных СпА также поддерживается тесной ассоциацией между СпА и HLA-B27. Этот антиген обнаруживается у 75-95% пациентов со СпА [163]. Несмотря на сильную генетическую ассоциацию, патогенетическая роль HLA-B27 остается недостаточно ясной. Активация CD8+ Т клеток и их вовлечение в процесс артрита происходит посредством специфических бактериальных антигенов, представляемых HLA-B27 [125]. Более того, было показано, что CD4+ Т-клетки, выделенные от пациентов с РеА активируются бактериальными пептидами, презентированными с помощью HLA-B27 [76]. Исходя из этого возможно представить сценарий, в котором активированные CD4+ Т-клетки мигрируют в суставы из кишечника, в ответ на презентирование HLA-B27 экспрессирующими макрофагами бактериальных антигенов. С другой стороны, представлены данные, демонстрирующие гомологичность между последовательностями HLA-B27 и антигенами, выделенными из вирусов и энтеробактерий. Действительно, определенный уровень антигенной мимикрии может быть необходим для начала и/или поддержания воспалительного процесса,

первоначально индуцируемого бактериальными антигенами. Например, нанопептид LRRYLENGK, выделенный из HLA-B27 (остатки 168-176) содержит последовательность, схожую с аналогичными пептидами из кишечных организмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella nitrogenasa*, *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium*, *Salmonell atyphimirium*). Аналогичные пептиды, происходящие или из бактерий, или из HLA-B27, могут быть презентированы с помощью HLA-B27, обуславливая активацию аналогичного Т-клеточного репертуара [95]. Более того, додекапептид, находящийся в хвосте HLA-B27, демонстрирует строгую гомологичность с последовательностью, находящейся в ДНК-примазе артритагенной бактерии *Chlamydia trachomatis* [160]. Это хорошо согласуется с наблюдением, что для ВЗК-обусловленных СПА характерны высокие титры ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) [117]. Действительно, pANCA перекрестно реагируют с ядерной мембраной нейтрофилов и протеинами *E. coli* [42], в то время как не обнаружено собственного антигена, который являлся бы мишенью для ASCA.

Эти данные указывают на то, что и в присутствии HLA-B27, и независимо от этого HLA антигена, иммунный ответ первоначально вызывается бактериальными антигенами, а далее поддерживается перекрестной реактивностью с собственными антигенами. Недавно повышенное внимание привлек процесс фолдинга (спонтанного образования нативной пространственной структуры) и экспрессии тяжелой цепи HLA-B27 как потенциальный механизм патогенеза СПА. В нормальных условиях нагруженная белком тяжелая цепь HLA-B27 связывается с  $\beta 2$  микроглобулином ( $\beta 2m$ ). Этот процесс сборки происходит в эндоплазматическом ретикулуме [162]. Процесс фолдинга тяжелой цепи HLA-B27 медленнее, чем у других аллелей, что приводит к генерации мисфолдинговых цепей [162]. Мисфолдинговые цепи обычно удаляются в эндоплазматическом ретикулуме. Однако, при определенных условиях, таких

как вирусная инфекция, они накапливаются, генерируя каскад внутриклеточных событий. Происходит активация протеина BiP, эндоплазматического UPR (endoplasmic reticulum-unfolded-protein-response), и активация ядерного фактора  $\kappa B$  (NF  $\kappa B$ ), который играет критическую роль в индукции воспаления [6].

Однако, в настоящее время нельзя говорить об одном возможном пути патогенеза СпА. В противоположность предыдущей теории недавно показано, что у крыс, гиперэкспрессирующих HLA-B27, у которых обычно развиваются колит и СпА, повышенная экспрессия  $\beta 2m$  предотвращает колит, но не СпА [7]. В этом исследовании гиперэкспрессия  $\beta 2m$  вызывала редукцию ответа мисфолдингового протеина, что позволяет предположить, что мисфолдинговые тяжелые цепи HLA-B27 могут играть роль в развитии колита, но не СпА. Дополнительно к мисфолдингу, известно, что HLA-27 тяжелые цепи преимущественно образуют гомодимеры, которые связывают иммуноглобулин-подобные рецепторы, экспрессированные на клеточной поверхности натуральных киллеров (NK), Т клеток и моноцитов [104]. Однако роль взаимодействия между HLA-B27 гомодимером и его рецептором в воспалительном процессе остается по-прежнему непонятной. Наконец, существует предположение, что отложение  $\beta 2m$ , вызываемое высокой скоростью диссоциации между HLA-B27 тяжелой цепью и  $\beta 2m$ , происходящее в синовиальной ткани, может привести к инициации хронического воспаления [236].

Концепция, согласно которой иммунные клетки, активированные в воспаленном кишечнике и мигрирующие в суставы могут быть способны вызывать в этой ткани аналогичный иммунный ответ, поддерживается наблюдением, что в обоих зонах присутствуют общие иммунологические процессы. В настоящее время внимание исследователей сфокусировано главным образом на роли Th17 при ВЗК-зависимых СпА. Эти клетки формируют новый класс Т-хелперов, характеризующихся экспрессией провоспалительного цитокина ИЛ-17А, от которого зависит образование

Th17, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-6 и TGF $\beta$  являются основными цитокинами для дифференцировки этих клеток, а ИЛ-23, другой провоспалительный цитокин, нужен для поддержания их существования и распространения [233]. Существуют доказательства, что Th17 играют роль в индукции и поддержании кишечного воспаления при БК, в то время как их роль при ЯК пока непонятна. Действительно, ИЛ-17A и ИЛ-17F выражено экспрессируются в кишечнике пациентов с БК, и Th17 клетки индуцируют кишечное воспаление в различных мышинных моделях колита [189]. Аналогично выраженная экспрессия ИЛ-17 и увеличенное количество циркулирующих Th17 и Т-клеток памяти обнаружены в синовиальной жидкости пациентов со СпА [122]. Ассоциация между Th17 клетками и ВЗК в дальнейшем подтверждается наблюдением, что мутации ИЛ-23 рецептора снижают риск развития ВЗК [3] и аналогичные мутации защищают от развития СпА [20]. Хотя функциональная роль ИЛ-23 рецепторных мутаций остается непонятной, абсолютно доказано, что сигнал ИЛ-23 играет критическую роль в Th17-опосредованном воспалении, и подразумевает, что Th17 клетки могут отражать общий патогенетический механизм как для ВЗК, так и для СпА.

Активно изучается влияние других цитокинов на развитие СпА при ВЗК. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) – провоспалительный цитокин, широко экспрессируемый в *lamina propria* пациентов с ВЗК (в большей степени при БК и в меньшей – при ЯК), РА и СпА. Роль ФНО- $\alpha$  в ВЗК-зависимых СпА изучалась на мышинных моделях *Tnf<sup>ARE</sup>*, которые характеризуются высокой экспрессией ФНО- $\alpha$ . Эти мыши развивают фенотип, определяющий ВЗК-подобный воспалительный процесс в кишечнике и артрит, подчеркивая этим, что ФНО- $\alpha$  – обязательный фактор для развития как ВЗК, так и ВЗК-зависимого СпА [117]. В этой модели было обнаружено, что интактный ФНО- $\alpha$  сигнал в устойчивых к радиации мезенхимальных клетках требуется для индукции СпА. Было показано отсутствие СпА у облученных летальными дозами TNF $\alpha$ RIнокаутных

мышей, восстановленных  $Tnf^{ARE}$  клетками костного мозга [158]. Более того, селективная экспрессия TNF $\alpha$ RI в кишечных миофибробластах и синовиальных фибробластах была достаточной, чтобы возобновить кишечное воспаление и СпА у  $Tnf^{ARE}$ -TNF $\alpha$ RI нокаутных мышей TNF $\alpha$ RI. Недавно была обнаружена и общая мишень для ФНО- $\alpha$  - фибробласты синовиальной оболочки и кишечника. Кишечные миофибробласты и синовиальные фибробласты экспрессируют высокие уровни внеклеточных матрикс-деградирующих металлопроиназ (MMP – matrix-degrading metalloproteinase) -9 и -3 параллельно со снижением уровня тканевого ингибитора MMPs-1 (TIMP-1) в ответ на ФНО- $\alpha$  стимуляцию, которая была частично ответственная за тканевое повреждение, наблюдаемое как в суставах, так и в кишечнике [158].

Как было установлено ранее, примерно 50-60% пациентов со СпА имеют микроскопические признаки воспаления, при этом чаще всего изменения соответствуют таковым при БК. Изучалась возможность создания модели, предсказывающей развитие микроскопического воспаления кишечника при аксСпА с использованием клинических и биологических параметров [160]. В исследование были включены 65 пациентов, у 49 диагностировали аксСпА с или без периферических проявлений и 16 – периферический СпА без аксиальных проявлений. В целом, 46,2% пациентов имели микроскопическое воспаление в кишечнике. Острое воспаление обнаружено у 16,9% пациентов, хроническое – у 29,2%. Воспаление было локализовано в 50% случаев в подвздошной кишке, в 23,3% - в толстой кишке и в 26,7% - в толстой и подвздошной одновременно. Отмечалось строгое соответствие между макро- и микроскопическими данными. У 18 из 30 пациентов с микроскопическими признаками воспаления были найдены такие макроскопические аномалии как эритема, отек, разрыхление слизистой, эрозирование, язвообразование, формирование грануляций и камнеобразование. С целью поиска предикторов микроскопического воспаления кишечника у пациентов с аксСпА был выполнен

мультивариантный анализ. Для 45 из 49 пациентов с микроскопическим воспалением кишечника ассоциировались мужской пол (OR 8,9, 95%CI 1,18-67,37), высокий уровень BASDAI (OR 2,05, 95%CI 1,06-3,95), BASMI (OR 1,94, 95%CI 1,18-3,19), молодой возраст (OR 0,85, 95%CI 0,75-0,97).

Окончательный вариант разработанной модели имел чувствительность 81,8% и специфичность 78,3% для детекции микроскопического воспаления в кишечнике при аксиальном СпА. Не обнаружено строгой ассоциации между HLA-B27 статусом, использованием НПВП, курением, наличием периферического артрита, энтезита, семейного анамнеза по СпА, увеита и псориаза с развитием микроскопических признаков воспаления в кишечнике.

Удивляет тот факт, что высокий уровень С-реактивного белка не является предиктором развития воспаления кишечника. Однако недавняя работа [195] показала отсутствие ассоциации между С-реактивным белком и активностью болезни при оценке степени отека костного мозга на МРТ крестцово-подвздошных суставов. Другое исследование также обнаружило низкую корреляцию между данными параметрами и величиной С-реактивного белка [163]. Исходя из результатов данных публикаций, перспективны исследования взаимосвязи между воспалением в кишечнике и отеком костного мозга по данным МРТ.

Несмотря на предполагаемую связь между использованием НПВП и кишечным воспалением, ассоциации между НПВП и обострениями ВЗК не могут быть полностью ясны, так как в двух исследованиях у пациентов с ВЗК, получавших ЦОГ-2 ингибиторы (целикоксиб, эторикоксиб) или плацебо [197] не получено значительных различий в частоте обострений воспалительного процесса. В другом исследовании также отмечена одинаковая частота воспалений кишечника у пациентов, получавших и не получавших НПВП [161].

В свете парадигмы раннего дорентгенологического аксиального СпА интересны результаты проспективного наблюдения за пациентами с признаками СпА, которое выявило микроскопическое воспаление кишечника

как значимый фактор риска развития АС [224]. Установлено, что эволюция раннего доклинического аксСпА в классический АС ассоциировалась с кишечным воспалением в начале болезни, а ремиссия суставного и аксиального синдромов ассоциировалась с купированием воспаления в кишечнике. Исследование установило более короткую продолжительность симптомов и высокую активность болезни как ассоциированные с воспалением в кишечнике факторы. Мужчины показали более быструю рентгенологическую прогрессию при наличии воспаления кишечника.

В 2013 году опубликованы первые результаты исследования [160], целью которого было оценить предикторы микроскопического воспаления кишечника в когорте пациентов с аксиальным и периферическим СпА. У 65 пациентов со СпА выполнена илеоколоноскопия с последующим гистопатологическим анализом. В целом, 46,2% пациентов со СпА имели микроскопически воспаление кишечника. При аксиальном СпА с воспалением в кишечнике были ассоциированы такие признаки как мужской пол (OR=8,9; p=0,035), высокая активность болезни по индексу BASDAI (OR=2,05; p=0,032), ограничение подвижности позвоночника по индексу BASMI (OR=1,94; p=0,009), молодой возраст (OR=0,85; p=0,013). Не было выявлено ассоциации воспаления в кишечнике с серопозитивностью по HLA-B27, наличием периферического артрита, энтезита, увеита, псориаза, приемом НПВП и семейным анамнезом по СпА. Не было получено различий между частотой воспаления в кишечнике у пациентов с дорентгенологическим аксиальным СпА и АС [160].

Субклиническое воспаление кишечника присутствует примерно у 2/3 пациентов со СпА. Это воспаление ассоциируется с артропатией, оба воспаления имеют общую патофизиологическую основу. Несмотря на прогресс в понимании взаимосвязи между воспалением в кишечнике и суставах остается еще много нерешенных вопросов [164].

Обнаружены различия между поражением аксиального скелета при АС, ПА и ВЗК с одинаковой продолжительностью болезни. Пациенты с

первичным АС оказались значительно моложе ( $p = 0.01$ ) чем в двух других группах, а также чаще имели воспалительную боль в спине и боль в КПС ( $p = 0.05$ ). У пациентов с ПА чаще наблюдались дактилиты, энтезиты и периферический артрит ( $p = 0.05$ ). Подвижность позвоночника была в большей степени ограничена у пациентов с АС ( $p = 0.001$ ). Индекс BASRI также был выше у пациентов с АС. Индексы BASDAI, BASFI и ASQoL были сопоставимы в трех группах. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с первичным АС имели более выраженное поражение осевого скелета, чем пациенты с ПА или ВЗК. Функциональная активность, активность заболевания и качество жизни пациентов были сопоставимы в группах обследованных пациентов [66].

Изучена взаимосвязь между диетой и активностью болезни, а также наличием гастроинтестинальных симптомов у пациентов с АС. Обследовано 165 пациентов с АС. Не обнаружено корреляции между диетой и активностью заболевания. В целом около 27% пациентов отмечали наличие гастроинтестинальных проблем при нарушении диеты. Около 30% пациентов с болью в ЖКТ имели большую активность болезни и более тяжелый функциональный статус по индексам BASDAI и BASFI ( $p < 0,01$  и  $p = 0,01$ , соответственно). Пациенты, испытывающие боль в ЖКТ, чаще употребляли овощи и реже молоко. Не отмечено корреляции между использованием НПВП и гастроинтестинальными симптомами. В регрессионной модели BASDAI и употребление овощей были независимыми и статистически значимыми предикторами гастроинтестинальной боли. Таким образом, авторы не установили корреляций между диетой и активностью болезни. Однако корреляция между диетой и гастроинтестинальной болью была обнаружена. Гастроинтестинальные проблемы также характерны для пациентов с АС независимо от использования НПВП [64].

При псориазе неалкогольное поражение печени наблюдается в половине случаев, болезнь Крона – у 0,5%, а целиакия – у 0,2-4,3%

пациентов. Эти ассоциации можно объяснить общими генетическими чертами, а также общими патогенетическими путями [182].

Кишечник играет важную роль в патогенезе многих ревматических заболеваний. Это характерно и для СпА, т.к. илеоколоноскопические исследования выявляют наличие гистологического воспаления кишечника более чем у половины пациентов. Кроме того, у пациентов со СпА в 20% случаев наблюдается эволюция воспаления в кишечнике от субклинического воспаления вначале, что подтверждает связь между процессами в кишечнике и суставах. Хроническое воспаление кишечника может быть первым признаком болезни Крона, а раннее адекватное лечение кишечного воспаления может предотвратить его эволюцию. Лекарственные средства, применяемые при СпА, могут быть как вредными (НПВП), так и полезными (базисные препараты, ГКС, биологические агенты) для кишечника. Существуют публикации о том, что воспаление тонкого и толстого кишечника при СпА является частью ятрогенного COX-2 опосредованного повреждения. Таким образом, есть ряд спорных моментов во взаимоотношениях суставного и кишечного воспаления [193].

Оценена частота воспаления кишечника и его ассоциация с активностью болезни, функциональным статусом и качеством жизни пациентов с АС. Обследовано 25 пациентов с АС, выполнена илеоколоноскопия и гистологическое исследование. Клинические и демографические параметры, BASDAI, BASFI, SF-36 сравнивались между пациентами с и без макроскопическим воспалением в кишечнике. Колоноскопия выявила макроизменения у 9 пациентов и нормальную слизистую у 16 пациентов. При гистологическом исследовании 20 пациентов из 25 имели воспаление кишечника, в основном, илеальное. У пациентов с макроскопическим воспалением были выше уровни BASDAI ( $P < 0.05$ ), SF-36, подвижность грудной клетки была более ограничена, продолжительность утренней скованности была большей. С-реактивный белок и СОЭ были одинаковы в группах. Таким образом, при АС имеет место воспалительный

процесс в кишечнике, выявляемый гистологически. Активное воспаление при АС может указывать на воспалительный процесс в кишечнике [21].

Одними из первых при СпА были изучены такие серологические маркеры воспалительного процесса в кишечнике как антисахаромицетные антитела (*anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и рANCA-перинуклеарныеантинейтрофильные цитоплазматические антитела, при этом в большей степени было установлено повышение содержания ASCA IgA антител при АС. В меньшей степени, но достоверно выше, чем у доноров крови оказалось содержание рANCA. Присутствие изученных антител не было связано с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта [126]. В то время ASCA были предложены в качестве первого специфического сывороточного маркера СпА [15]. Наибольший уровень данных антител наблюдался при АС, в меньшей степени они были характерны для ПА. Обращает на себя внимание факт преобладания данных антител при АС и ПА по сравнению с РА и здоровыми лицами. Диагностически значимые количества антител касались IgA, в то время как уровни IgG значительно не повышались. Несмотря на то, что ASCA антитела являются маркерами БК, при СпА не было выявлено корреляций между содержанием IgA ASCA и поражением кишечника [110].

В исследовании [14] у 70 пациентов со СпА проведен скрининг на наличие ASCA классов IgA и IgG, антител к эндомицию (*anti-endomysialantibodies* (EmA-IgA)). Обнаружено 18,6% пациентов позитивных по IgA-ASCA и 5,2% позитивных по этому виду антител в контрольной группе ( $p = 0,031$ ). ASCA IgG и EmA-IgA обнаруживались с одинаковой частотой у пациентов и у здоровых лиц. Не выявлено взаимосвязей между ASCA IgA позитивностью и активностью СпА (уровне ASCA IgA, СОЭ, С-реактивного белка, BASDAI), наличием увеита, периферического артрита и функциональным статусом по BASFI. У пациентов со СпА выявлялась позитивность по IgA-ASCA без связи с активностью болезни,

функциональным индексом, клиническим профилем и наличием HLA-B27. Не получено данных о преобладании EmA-IgA у пациентов со SpA по сравнению с контрольной группой [14].

При определении ANCA IgG с использованием лактоферрина, миелопероксидазы и антигена, выделенного из азурофильных гранул, содержащих протеиназу 3, IgG ANCA были обнаружены у 56% больных с реактивными артритами. 42% больных были позитивны по антилактоферриновым антителам, а 16% из них имели антимиелопероксидазные антитела [148]. Пептидогликаны клеточной стенки микроорганизмов являются артритогенным фактором при адьювантных артритах и могут быть этиологическим фактором некоторых ревматических болезней человека. При изучении уровней антител к пептидогликанам [184] установлено, что их уровни повышены при АС и болезни Рейтера. При ПА их содержание значительно выше, чем при изолированном кожном псориазе. При всех изученных видах SpA уровни антител к пептидогликанам преобладают над таковыми при РА, остеоартрозе и микрокристаллических артритах. Полученные результаты подтверждают роль бактерий в патогенезе ПА, АС и болезни Рейтера.

При ВЗК ASCA, анти-I2 антитела (ассоциированные с активностью против псевдомонад), антитела к эшерихиям (anti-Escherichia coli outer membraneporin C (anti-OmpC), антифлагеллиновые антитела (anti-flagellin (anti-CBir1) и ANCA могут иметь клиническое значение. У 80 пациентов с АС изучены ASCA, anti-I2, anti-OmpC, anti-CBir1, ANCA. Не получено различий между частотой позитивности между АС и ВЗК. Средний уровень anti-I2 был значительно выше у пациентов с АС (11,78 vs 7,86;  $p=0,017$ ). Отмечены повышенные уровни при АС ASCA, anti-I2. Данные указывают на дисрегуляцию слизистой как важный механизм патогенеза. Продемонстрирована патологическая роль anti-I2 при АС [125].

В последние годы появились сведения о новых антигенных мишенях при ВЗК. Примерно 30% пациентов с БК, а также менее 8% - с ЯК

демонстрируют гуморальные аутоиммунные реакции в отношении поджелудочной железы, что подтверждается непрямой иммунофлуоресценцией. Панкреатические аутоантитела впервые были описаны в 1984 году, однако аутоантигенная мишень панкреатических антител была идентифицирована лишь в 2009 году. С помощью иммуноблотинга и масс-спектрометрии был открыт основной гликопротеин мембраны зимогенных гранул – гликопротеин 2 (GP2), ставший главным аутоантигеном панкреатических аутоантител. Экспрессия GP2 была обнаружена в участках воспаленного кишечника, объясняя ранее непонятные противоречия между панкреатическим аутоиммунитетом и кишечным воспалением. Полученные недавние данные указывают, что GP2 является специфическим рецептором клеток микро складок кишечных Пейеровых бляшек, которые, как считается, представляют собой первичные сайты воспаления при БК. Новые ИФА тесты, использующие рекомбинантный GP2 в качестве твердофазного антигена, доказали присутствие IgA и IgG анти-GP2 антител и выявили ассоциацию как IgA анти-GP2, так и IgG анти-GP2 со специфическим клиническим фенотипом при БК. Также GP2 играет важную роль в модуляции врожденного и приобретенного кишечного иммунитета. Таким образом, GP2 является новым специфическим маркером ВЗК, а именно БК. Его роль в иммунопатогенезе ВЗК признана и продолжает изучаться [95].

Таким образом, СПА являются частым осложнением ВЗК, иммунологические механизмы, связывающие кишечное и суставное воспаление продолжают изучаться, считается, что воспалительный процесс первично локализован в кишечнике, а затем он развивается в других областях. Антисахаромицетные антитела (ASCA) используются в качестве диагностических маркеров как при ВЗК, так и при СПА.

Новым маркером для диагностики ВЗК являются антитела к GP2, однако их роль при СПА пока не известна.

## 2.4. Иммунопатогенез аксиального спондилоартрита

Иммунопатогенез аксСпА, активно изучающийся на протяжении последних десятилетий, по-прежнему остается недостаточно ясным.

Обсуждается преобладающий иммунопатологический механизм, который позволяет классифицировать заболевание как аутоиммунное либо аутовоспалительное [171].

Классическими признаками аутоиммунного заболевания являются общие генетические факторы, такие как единичные нуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих молекулы, передающие сигналы с Т- и В-клеточных рецепторов и отвечающие за формирование иммунотолерантности. Примером такого генетического фактора является RTRN22 локус, который является самым сильным фактором риска аутоиммунных заболеваний, не принадлежащим к главному комплексу гистосовместимости. RTRN22 кодирует лимфоидную протеиновую тирозинфосфатазу, которая экспрессируется только в лимфоидных клетках. Замена одного нуклеотида в кодирующем регионе приводит к замене аргинина на триптофан в пролин-связывающем участке. Эта мутация ассоциируется с развитием диабета 1 типа, РА, системной красной волчанкой, тиреоидитом Хашимото, болезнью Грейвса, болезнью Аддисона, миастенией гравис, витилиго, системным склерозом, ювенильным идиопатическим артритом и ПА [239]. Аутоиммунные заболевания преобладают у женщин и характеризуются выработкой специфических антител (антитела к цитруллинированным пептидам при РА, ds-ДНК при СКВ. Кроме этого, они успешно лечатся препаратами, действующими на В-клетки или Т-клетки, как например ритуксимаб и абатацепт соответственно при РА. Иммуновоспалительные заболевания чаще всего не имеют вышеперечисленных признаков. Это позволяет предполагать, что

хроническое воспаление в данном случае вызвано не аутореактивными Т- и В-клетками. В концептуальном исследовании McGonagle и McDermott предложили определить место иммуновоспалительных заболеваний как континуум между аутоиммунностью и аутовоспалением [154].

В основе аутовоспалительных заболеваний лежит реакция врожденного иммунитета на специфический тканевой триггер, такой как микроорганизм или микротравма. Наиболее хорошо изученным примером аутовоспалительных заболеваний являются редкие лихорадочные синдромы: периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAPS) и семейная Средиземноморская лихорадка. Причиной этих заболеваний является единичный генетический дефект, влияющий на цитокиновую продукцию и ведущий к избыточной секреции ФНО- $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$  [100]. В отличие от моногенетических, причиной полигенетические аутовоспалительных заболеваний является сочетание генетических факторов и экзогенного стресса. Согласно этим представлениям, СпА является полигенетическим иммуно-воспалительным заболеванием [72].

Генетика аксСпА рассмотрена в отдельной главе, однако в контексте иммунопатогенеза данного заболевания следует отметить, что при СпА не установлено взаимосвязи с типичными для аутоиммунных заболеваний аллелями генов, но выявлен полиморфизм генов, участвующих в распознавательной функции врожденного иммунитета (CARD9) и цитокиновой регуляции (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ23/ИЛ-17 ось). АксСпА встречается чаще среди мужчин, чем женщин. Не установлено наличия специфических для аксСпА антител. Кроме этого, анти-Т- и В-клеточная терапия заболевания имеет весьма умеренную эффективность [65,234].

Таким образом, отсутствие классических признаков аутоиммунного заболевания при аксСпА позволяет сделать вывод, что изменения адаптивного иммунного ответа не является первоочередной причиной данной патологии. Более того, наличие определенного генетического фона, а также роли бактериальной инфекции [27] и механического стресса [32] в патогенезе

заболевания указывает на принадлежность аксСпА к группе аутовоспалительных заболеваний. Однако, несмотря на то, что аксСпА имеет много признаков аутовоспалительного заболевания, на его промежуточное положение и принадлежность к группе иммуно-воспалительных заболеваний указывает мощная генетическая ассоциация с человеческим лейкоцитарным антигеном В27 (HLA-B27) и вовлечение в патологический процесс аутореактивных CD8+Т-лимфоцитов [100].

Учитывая вклад каждого из механизмов влияния HLA-B27 (антигенпрезентация, образование димеров и эндоплазматический мисфолдинг) (см. раздел 2.1 Генетика аксиального спондилоартрита) в патогенез СпА достаточно точно определен, аутовоспалительная роль HLA-B27 подтверждается важностью тканевого стресса в индукции СпА. Тканевой стресс проявляется в типичной локализации повреждений в местах высокого механического напряжения (энтезисы, позвоночник, крупные суставы нижних конечностей) и наличием причина-следственной взаимосвязи с бактериальными инфекциями.

Это было подтверждено в клинических исследованиях, где наблюдали развитие реактивного артрита после гастроинтестинальной или урогенитальной инфекцией, а также отсутствием признаков СпА у HLA-B27/hb2m трансгенных мышей, содержащихся в стерильных условиях [226]. Человеческие моноциты, экспрессирующие HLA-B27 хуже боролись с возбудителем сальмонеллезной инфекции [143] и демонстрировали развитие внутриклеточной персистенции вследствие мисфолдинга HLA-B27 [79].

Вероятно, в скором времени наши представления о роли HLA-B27 будут расширены, так как появляются новые данные о молекулярных взаимодействиях при аксСпА. В частности, описана патогенетическая роль специфического фермента – аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума (ERAP1) – который является ключевым ферментом в презентации HLA-B27. Установлено, что ERAP1 обеспечивает

преимущественную презентацию на поверхности тяжелых цепей HLA-B27 и активацию Th-17 ответа. [215].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что носительство HLA-B27 в сочетании с механическим стрессом и бактериальной инфекцией приводит к развитию патологического ответа врожденного иммунитета [45,109,219].

Роль дисфункции клеточного адаптивного иммунитета в развитии хронического воспалительного процесса при аксСпА ранее рассматривалась как основополагающая. [135,183]. Учитывая открытия последних лет, представления несколько изменились, однако, по нашему мнению, следует рассматривать новые данные сквозь призму накопленного экспериментального и клинического опыта в области изменений адаптивного иммунитета при аксСпА.

Наиболее ранние исследования иммунопатологии АС посвящены изучению роли  $CD8^+$  Т-лимфоцитам [41]. Установлено увеличение количества ИЛ-4 продуцирующих  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, а также способность этих клеточных клонов подавлять продукцию интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ) [121].

В целом при аксСпА наблюдается увеличение количества ИЛ-10 продуцирующих  $CD8^+$  Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми лицами. Однако активная фаза аксСпА ассоциируется со снижением в периферической крови ИЛ-10 продуцирующих  $CD8^+$  Т-лимфоцитов по сравнению с теми пациентами, у которых аксСпА является неактивным [135].

Цитотоксические  $CD8^+$  Т-лимфоциты имеют антигенраспознающий рецептор и ко-рецептор  $CD8$ , с помощью которых происходит распознавание Т-лимфоцитом комплекса антигенного пептида с молекулой HLA I класса.

Представление антигена осуществляется антигенпредставляющими клетками, которые делятся на профессиональные (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты) и непрофессиональные (моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты и др.).

При аксСпА в роли непрофессиональных антигенпредставляющих клеток могут выступать хондроциты, которые с помощью HLA-B27 представляют антигены различного происхождения цитотоксическим CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам [108]. В свою очередь, установлено, что при аксСпА CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты принимают сигнал с помощью специфического мотива Т-клеточного рецептора [71].

Результатом взаимодействия антигенного пептида с Т-клеточным рецептором является пролиферация Т-лимфоцитов и образование их антигенспецифического клона. Из гранул цитотоксических Т-лимфоцитов происходит выброс перфоринов, которые образуют в мембране клетки-мишени поры, через которые в нее проникают сериновые протеазы (гранзимы), обеспечивающие последующий апоптоз клетки-мишени. Апоптоз клетки-мишени, содержащей Fas-рецептор (CD95) происходит после его связывания с Fas-лигандом (FasL) CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцита. Большое значение в реализации цитотоксических эффектов CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов имеет ФНО- $\alpha$  [2].

Ранее мы говорили о том, что роль CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе аксСпА является дискуссионной, однако нельзя отрицать, что учитывая предполагаемую при аксСпА триггерную роль инфекционных агентов, у части пациентов цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты могут быть задействованы в элиминации микроорганизмов и распознают антигены HLA I класса антигенпрезентирующих клеток [38].

В эксперименте по моделированию аксСпА у трансгенных крыс было обнаружено повышенное содержание не только CD8<sup>+</sup>, но и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, распознающих антигенные детерминанты микроорганизмов с помощью антигенов DR [38]. Повышенное содержание CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в периферической крови было выявлено и у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами [135,211].

CD4<sup>+</sup> Т-хелперы имеют антигенраспознающий рецептор и корецептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенного пептида и

HLA II класса антигенпрезентирующей клетки. После первичной стимуляции Т-клеток происходит их дифференцировка с образованием  $T_h1$  и  $T_h2$  субпопуляций.  $T_h1$ -лимфоциты участвуют в иммунном воспалении по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), активируют макрофаги, продуцируют  $T_h1$ -цитокины, например, ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ .  $T_h2$ -лимфоциты участвуют в развитии гуморального ответа, способствуют образованию антител В-клетками, продуцируют  $T_h2$ -цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.).  $T_h1$  и  $T_h2$ -лимфоциты оказывают подавляющее воздействие друг на друга. Посредством выделения ИФН- $\gamma$   $T_h1$  угнетают  $T_h2$ -лимфоциты, а  $T_h2$  супрессируют  $T_h1$ -лимфоциты с помощью ИЛ-10 [2].

В последние годы исследования клеточного иммунитета значительно расширили понимание иммунопатогенеза АС.

В патогенезе аксСпА могут играть роль (FoxP3)-позитивные регуляторные Т клетки (Tregs), которые являются субпопуляцией  $CD4^+$  Т-клеток. Отмечается увеличение количества Tregs при АС по сравнению со здоровыми [190] Однако их функция значительно снижена [91]

Также отмечается снижение  $V\delta1$  Т-клеток, что ведет к усилению пролиферации  $CD4^+$  наивных Т-клеток [17].

Значительную роль в патогенезе аксСпА играют клетки, имеющие Toll-like рецепторы (TLR), которые служат для распознавания моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами и В-лимфоцитами бактериальных компонентов, вирусов, грибов, а также собственного антигенного материала, например, белков теплового шока, фибриногена и др. [26,136].

При связывании с антигенами TLR способствуют активации в клетках ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [2].

Наиболее важными в патогенезе СпА являются TLR4, активация которых может индуцировать высвобождение провоспалительных

цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12, участвующих в развитии иммунного воспаления.

Основным лигандом для активации TLR4 являются липополисахариды грамотрицательных бактерий [70]. Связывание липополисахаридов с TLR4 происходит при участии CD14 [61,70]. Уровень экспрессии TLR4 существенно повышен у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами. Достоверных различий между содержанием TLR4 у HLA-B27 позитивных и негативных пациентов не выявлено.

Наблюдается зависимость между уровнем TLR4 и содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12), а также некоторыми лабораторными параметрами (величиной СОЭ и уровнем С-реактивного белка) у HLA-B27 позитивных пациентов с аксСпА [120].

У пациентов с аксСпА описаны CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоциты, которые являются особой провоспалительной субпопуляцией CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, испытывают дефицит костимуляторных молекул CD28 и экспрессируют TLR, распознающие бактериальные липополисахариды.

В ходе стимуляции липополисахаридами CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоциты продуцируют перфорин, синтез которого усиливается под влиянием аутологичной сыворотки или рекомбинантного растворимого CD1 и блокируется антителами, направленными против CD14 или TLR4.

Инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с ФНО- $\alpha$  *in vitro* приводит к нарушению регуляции TLR4 и TLR2 на CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитах, а лечение пациентов антителами против ФНО- $\alpha$  приводит к уменьшению экспрессии TLR4 и TLR2 на CD4<sup>+</sup> CD28<sup>null</sup> Т-лимфоцитах *in vivo* [34].

Результаты исследования указывают на существование патогенетического механизма аксСпА, основанного на непосредственной активации цитотоксических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов компонентами инфекционных патогенов, что подтверждает гипотезу о том, что CD4<sup>+</sup>

CD28<sup>null</sup> Т-лимфоциты обеспечивают иммунологическую связь между врожденной и приобретенной системами иммунитета [34].

Количество циркулирующих CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лимфоцитов при аксСпА значительно выше, чем у здоровых лиц. Содержание CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лимфоцитов зависит от активности АС, но не связано с возрастом пациентов.

Выявлена способность CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лимфоцитов продуцировать перфорин после стимуляции *in vitro*. Установлено, что высокое содержание CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лимфоцитов является маркером тяжелого течения АС и быстрой потери функциональной активности пациентов [47].

В периферической крови больных аксСпА обнаружено повышенное содержание циркулирующих T<sub>h</sub>17-лимфоцитов, имеющих высокую степень дифференцировки и являющихся полифункциональными в отношении синтеза цитокинов [122]. Обнаружено высокое содержание ИЛ-17 позитивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов среди мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с АС, установлена связь между количеством T<sub>h</sub>17-лимфоцитов и содержанием ИЛ-23R позитивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также ИЛ-22 позитивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток [212].

Результаты исследований убедительно свидетельствуют о роли T<sub>h</sub>17-лимфоцитов в патогенезе аксСпА, а непосредственное медикаментозное воздействие на систему T<sub>h</sub>17-лимфоцитов, вероятно, может обеспечить существенный терапевтический эффект при данном заболевании [37].

Увеличение числа естественных киллеров (NK-клеток) в периферической крови также является характерным для пациентов с АС [135]. Субпопуляция CD16<sup>+</sup>NK-клеток, имеющих низкую плотность CD56 рецепторов, участвует в антителозависимой клеточной цитотоксичности на основе перфоринзависимого механизма. Попадание сериновых протеаз в клетку-мишень через перфориновые поры приводит к ее апоптозу посредством активации каспазного механизма [2].

Не выявлено различий между способностью NK-клеток, выделенных от больных АС и здоровых лиц в распознавании клеток-мишеней,

экспрессирующих HLA-B27. Оказалось, что при АС НК-клетки избыточно экспрессируют рецепторы CEACAM 1, посредством активации которых угнетается активность НК-клеток. Экспрессию CEACAM 1 активируют ИЛ-8 и фактор стромальных клеток (CDF-1), содержание которых повышено при АС. Следовательно, НК-клетки и рецепторы CEACAM 1 играют несомненную роль в патогенезе АС, а в механизмах экспрессии CEACAM 1 большое значение имеют хемокины [229].

Таким образом, при аксСпА доминируют реакции клеточного иммунитета и наблюдается дисбаланс популяций Т-лимфоцитов, что является причиной и одновременно следствием нарушения цитокинового баланса.

Результаты большого количества исследований убедительно доказывают преобладание при аксСпА провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 бета, ИФН- $\gamma$  и др. [60].

Однако многие авторы высказывают мнение о том, что при спондилоартропатиях имеет место относительная противовоспалительная поляризация цитокинового спектра с преобладанием, в первую очередь, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Некоторые исследователи утверждают, что уровень  $T_H1$  цитокинов у больных АС ниже, чем у здоровых лиц [59].

Разногласия можно объяснить значительными сложностями в оценке цитокинового статуса при различных заболеваниях. Флюктуации уровней цитокинов в сыворотке крови могут быть связаны с коротким периодом их жизни, а также с гетерогенным распределением в организме. Например, высокие концентрации провоспалительных цитокинов в синовиальной ткани, в энтезах и в очагах пораженной кожи не всегда сопровождаются их повышенным содержанием в сыворотке крови. Не выявлено достоверных различий между сывороточными концентрациями ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов со спондилоартропатиями, в частности, с аксСпА и в группе здоровых лиц, что никоим образом не исключает локальной роли основных провоспалительных цитокинов при изучаемой патологии [208].

Регуляция продукции цитокинов является сложной и комплексной, существуют вариации локальной тканевой экспрессии цитокинов у пациентов с различной активностью воспаления. Широкая вариация иммунного статуса пациентов снижает ценность оценки цитокинового профиля как маркера активности патологии или ответа на терапию. Сывороточные цитокины могут продуцироваться практически любыми типами лейкоцитов.

Для установления прямой роли Т-лимфоцитов в продукции цитокинов, необходимо использовать проточную цитометрию для идентификации Т-клеток с одновременной оценкой продукции ими цитокинов.

Посвященные данной проблеме работы показали, что у пациентов со спондилоартропатиями наблюдается снижение Th1 профиля цитокинов в синовиальной ткани по сравнению, в частности, с больными ревматоидным артритом. Установлено пятикратное превышение соотношения  $T_{H1}/T_{H2}$  при ревматоидном артрите по сравнению со спондилоартропатиями. Однако при исследовании мРНК каждого цитокина в отдельности, только уровень ИФН- $\gamma$  при спондилоартропатиях оказался ниже, чем при ревматоидном артрите [67].

В некоторых исследованиях [60] выявлены повышенные внутриклеточные уровни  $T_{H1}$  цитокинов при спондилоартропатиях.

Изучение продукции мРНК мононуклеарными клетками также дает разноречивые результаты, особенно при взятии биоптатов из воспаленной синовии. Вариации мРНК объясняются тем, что оценка активности нуклеиновых кислот отражает цитокиновую продукцию всеми мононуклеарными клетками, а не только Т-лимфоцитами.

Большое количество исследований посвящено изучению ФНО- $\alpha$ , который является одним из ключевых цитокинов в развитии аксСпА [60].

ФНО- $\alpha$  представляет собой мультифункциональный цитокин, участвующий в иммунном ответе, регенерации и перестройке клеток и

тканей, воспалении, а также оказывающий аутокринный и паракринный эффекты. Семейство факторов некроза опухоли состоит более чем из 20 белков, для ФНО- $\alpha$  в этом семействе отведено 2 место. Ген ФНО- $\alpha$  локализован в 6 хромосоме, в локусе 6p21.3.

В организме человека ФНО- $\alpha$  может находиться в мембраносвязанной и растворимой форме. Образование растворимой формы зависит от мембраносвязанного фермента CD156b (ФНО- $\alpha$  конвертаза).

Присутствуя на активированных макрофагах, этот фермент отщепляет мембраносвязанный предшественник ФНО- $\alpha$ , превращая его в растворимую форму. На этом процесс формирования биологически активного ФНО- $\alpha$  не заканчивается, а начинается полимеризация мономера в димер и тример.

Тример ФНО- $\alpha$  является основной биологической формой в организме здорового человека.

Действие ФНО- $\alpha$  опосредуется через его основной рецептор TNFRSF1A. Также ФНО- $\alpha$  может взаимодействовать и с рецептором TNFRSF1B, основным рецептором ФНО- $\beta$ . Оба этих рецептора присутствуют на поверхности практически всех клеток, а их экспрессия меняется в зависимости от фазы клеточного цикла и микроокружения. Отсутствие или недостаток TNFRSF1A приводит к тому, что ФНО- $\alpha$  начинает конкурировать с другими белками семейства ФНО за их рецепторы, что приводит к дисбалансу в работе системы иммунитета и проявляется резким увеличением синтеза аутоантител, массивной мононуклеарной инфильтрацией печени, почек, лёгких и коленных суставов [96].

ФНО- $\alpha$  синтезируется моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Аутокринное и паракринное воздействие ФНО- $\alpha$  приводит к увеличению синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6. ИЛ-1 в свою очередь ещё больше усиливает синтез ФНО- $\alpha$ , а ИЛ-6, в противоположность ИЛ-1, подавляет синтез ФНО- $\alpha$ , а также и ИЛ-1. Катехоламины стимулируют синтез ИЛ-6 и угнетают продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. Глюкокортикоиды подавляют синтез ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 [94].

Биологические эффекты ФНО- $\alpha$  при аксСпА чрезвычайно многообразны. ФНО- $\alpha$  повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами, индуцирует цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ ), регулирует активность генов, ответственных за синтез провоспалительных хемокинов, увеличивает миграцию лейкоцитов, активизирует нейтрофилы и эозинофилы, стимулирует синтез простагландинов и лейкотриенов.

ФНО- $\alpha$  повышает синтез макрофагами матриксных металлопротеаз [73], а также тормозит синтез их тканевых ингибиторов, оказывает митогенный эффект [232] стимулирует выработку вазоактивного интестинального пептида, экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, увеличивает скорость образование белков острой фазы воспаления, стимулирует симптомы эндотоксемии, индуцирует апоптоз нейтрофилов [10].

Установлено значительное влияние ФНО- $\alpha$  на усиление транскрипции промотора гена HLA-B27 [111].

Содержание ФНО- $\alpha$  оценивают в синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости, в сыворотке крови.

Проводится изучение полиморфизма гена ФНО- $\alpha$ . Его определение может быть полезным прогностическим маркером и применяться в дифференцированном подходе к лечению прогрессирующих форм различных спондилоартропатий.

При аксСпА повышенное содержание ФНО- $\alpha$  определяется в сыворотке крови, в синовиальной жидкости и в крестцово-подвздошных суставах [53].

Установлена роль ФНО- $\alpha$  в развитии сакроилеита на ранних стадиях аксСпА [115].

Выявлена зависимость между уровнем ФНО- $\alpha$  и СОЭ у пациентов с аксСпА. ФНО- $\alpha$ , высвобождающийся в энтезах и в близлежащих тканях, а

также другие провоспалительные цитокины, способствуют развитию вторичного синовита.

Предлагается использовать определение ФНО- $\alpha$  как диагностический критерий аксСпА и дополнительный биомаркер активности заболевания [53].

Большинство литературных источников указывает на наличие повышенных сывороточных концентраций ФНО- $\alpha$  при спондилоартропатиях [12,73], однако в некоторых исследованиях обнаружено значительное уменьшение содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, экспрессирующих внутриклеточный ФНО- $\alpha$  как у больных АС, так и у HLA-B27 позитивных здоровых лиц по сравнению с HLA-B27 негативной контрольной группой [82].

Кроме того, низкие сывороточные концентрации ФНО- $\alpha$  не исключают локальной роли данного цитокина в развитии сакроилеита, спондилита и других проявлений заболевания. Вероятно, определение сывороточных концентраций ФНО- $\alpha$  при аксСпА необходимо проводить для отбора пациентов, нуждающихся в агрессивном лечении, прежде всего, анти ФНО- $\alpha$  препаратами.

В патогенезе АС неоспоримой является роль ИФН- $\gamma$  [60], который представляет собой мультифункциональный интерферон, участвующий в иммунном ответе, воспалении, контролирующей пролиферацию, перестройку клеток и тканей, а также репродукцию. Ген ИФН- $\gamma$  локализован в 12 хромосоме, в локусе 12q14. Синтез ИФН- $\gamma$  активируется лимфоцитами, особенно при повторной встрече с антигеном. Клетками-продуцентами эндогенного ИФН- $\gamma$  являются Т-хелперы 0 и 1 типов, клетки иммунологической памяти, Т-киллеры, НК-клетки, дендритные клетки, В-лимфоциты. Синтез ИФН- $\gamma$  стимулируется ИЛ-2, факторами роста фибробластов и эпидермальным ростовым фактором. Ингибируют синтез ИФН- $\gamma$  витамин D3, дексаметазон и, опосредованно, через ингибирование синтеза ИЛ-2 – циклоспорин А. Предшественник ИФН- $\gamma$  состоит из 166 аминокислот, в дальнейшем первые 20-23 аминокислоты отщепляются, и

образуется мономер, состоящий из 146-143 аминокислот, затем образуется основная биологически активная форма ИФН- $\gamma$  - димер, возможно образование тетрамеров.

Для того, чтобы биологический эффект ИФН- $\gamma$  реализовался, он должен связаться с рецепторами IFN- $\gamma$ . Имеется два рецептора ИФН- $\gamma$  - IFNGR1 (interferon gamma receptor 1) и IFNGR2 (interferon gamma receptor 2). Больше всего IFNGR1 имеют клетки жировой ткани, глотки, нервной системы, сердца, мочевого пузыря, крови и пищевода. IFNGR2 расположен в клетках кожи, сердца, крови, лимфатических узлов, плаценты, нервной системы, лёгких, надпочечников, матки, почек и соединительной ткани.

ИФН- $\gamma$  может оказывать защитные и патологические эффекты. Он усиливает противоопухолевую активность макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, повышает активность НК-клеток, является одним из факторов дифференцировки В-лимфоцитов, влияет на секрецию иммуноглобулинов.

Концентрацией ИФН- $\gamma$  определяется баланс клеточного и гуморального иммунитета, так как этот цитокин отражает стимуляцию цитотоксических лимфоцитов, опосредованную Т-хелперами 1 типа.

Изучается экспрессия цитокинов, регулирующих уровень ИФН- $\gamma$  – ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и ИЛ-23 [146].

Доказано, что у HLA B27 положительных пациентов с аксСпА имеет место сниженная экспрессия провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами по сравнению с HLA B27 отрицательными лицами, что свидетельствует о влиянии HLA B27 на продукцию цитокинов [53,82].

Большое значение в патогенезе аксСпА имеет ИЛ-1 $\beta$ , который относится к провоспалительным цитокинам и участвует практически во всех этапах иммунного ответа. Он активирует антигенпредставляющие клетки и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-клеток.

Главными продуцентами ИЛ-1 $\beta$  в организме человека являются моноциты, активированные макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные,

гладкомышечные клетки, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки. Ингибиторами продукции ИЛ-1 $\beta$  являются ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 [69].

Одним из важнейших биологических эффектов ИЛ-1 $\beta$ , имеющим значение для заболеваний костно-суставной системы, является его способность подавлять синтез остеопротегерина остеобластами и стромальными костными клетками, что стимулирует образование остеокластов и вызывает резорбцию костной ткани [68].

Существуют разноречивые мнения о содержании ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови и суставных тканях при СпА.

При исследовании продукции ИЛ-1 $\beta$  мононуклеарными клетками периферической крови при аксСпА оказалось, что у пациентов с высокими значениями индекса BASDAI содержание данного цитокина выше, чем у пациентов с минимальной активностью, что позволило сделать вывод о непосредственном участии ИЛ-1 $\beta$  в развитии воспаления при АС [60].

Однако авторы другого исследования утверждают, что при СпА содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови не отличается от значений в группе здоровых лиц [53].

В то же время исследователи отмечают, что нормальные или умеренно повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови не исключают локальной роли данного цитокина в воспалительном процессе в суставах или других очагах патологического процесса [207].

Несомненная роль в патогенезе аксСпА принадлежит ИЛ-6. Наряду с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 первично секретируется при воспалении, обуславливает лихорадку и слабость, активирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез иммуноглобулинов. Под влиянием ИЛ-6 активируются компоненты комплемента, происходит накопление макрофагов в очагах воспаления [83].

При дальнейшем развитии воспалительного процесса ИЛ-6 оказывает супрессивное влияние на синтез ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [56].

Таким образом, на разных этапах воспаления ИЛ-6 оказывает как про-, так и противовоспалительные эффекты. ИЛ-6 участвует в регулировании гомеостаза костной ткани, так как способствует увеличению количества остеокластов, перепроизводство которых в сочетании со снижением скорости апоптоза является ключевым моментом в развитии остеопении и остеопороза [153].

Доказано повышение сывороточной концентрации ИЛ-6 при аксСпА, выявлена зависимость между сывороточной концентрацией ИЛ-6 и уровнем С-реактивного белка, а также величиной СОЭ [53]. Установлена роль ИЛ-6 в развитии сакроилеита на ранних стадиях аксСпА [115].

При аксСпА наблюдается снижение количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, играющий важную роль в процессах дифференцировки  $T_H1$  и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также синтезе иммуноглобулинов В-лимфоцитами [134].

Установлено, что у пациентов с аксСпА увеличена сывороточная концентрация растворимых рецепторов к ИЛ-2 (sIL-2R) по сравнению со здоровыми лицами. Выявлена зависимость между содержанием рецепторов к ИЛ-2 в сыворотке крови и величиной СОЭ, а также значениями индексов BASMI и BASFI [53].

По действию на Т-лимфоциты сходство с ИЛ-2 имеет ИЛ-15, который способен связываться с ИЛ-2 рецепторами [2]. ИЛ-15 синтезируется в основном моноцитами и эпителиоцитами. Он оказывает влияние на В-лимфоциты и НК-клетки. У больных аксСпА наблюдается повышение сывороточной концентрации ИЛ-15 [238].

В патогенезе СпА изучается роль ИЛ-8, который является хемокином, синтезируется активированными эндотелиоцитами, моноцитами, фибробластами, гепатоцитами и другими клетками. ИЛ-8 вызывает миграцию в очаг воспаления нейтрофилов и базофилов, способствует их дегрануляции и выделению супероксида.

Доказано, что уровень ИЛ-8 при СпА коррелирует с содержанием С-реактивного белка и гаптоглобина [207], что позволяет считать ИЛ-8 фактором, отражающим клиническую активность спондилоартропатий, а определение его уровня может быть полезным при динамическом наблюдении за больными.

Установлено, что сывороточная концентрация ИЛ-8 снижается под воздействием терапии метотрексатом [187].

Представителем провоспалительных цитокинов является и ИЛ-12, который продуцируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. ИЛ-12 индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, в частности, ИФН- $\gamma$ , стимулирует превращение  $T_H0$  в  $T_H1$ -лимфоциты, дифференцировку  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и NK-клеток.

Установлено повышенное содержание ИЛ-12 в синовиальной жидкости при АС. Концентрация ИЛ-12 в сыворотке крови больных СпА ниже, чем у пациентов с РА [218].

Результаты исследований последних лет доказывают важную роль ИЛ-23 в развитии СпА [19]. ИЛ-23 продуцируется активированными дендритными клетками, стимулирует синтез ИФН- $\gamma$   $CD4^+$  Т-лимфоцитами [2].

Являясь основным индуктором превращения наивных Т-лимфоцитов в  $T_H17$ -лимфоциты, ИЛ-23 стимулирует продукцию ИЛ-17. Считают, что ИЛ-23 более значим в патогенезе СпА, чем ИЛ-12, что подтверждается выраженной экспрессией p19 субъединицы, уникальной для ИЛ-23 по сравнению с экспрессией субъединицы p40, одинаковой у ИЛ-12 и ИЛ-23 [119].

Установлено отсутствие достоверных различий между содержанием p40 у пациентов с аксСпА и у здоровых лиц, а также между пациентами с центральной и периферической формой заболевания. У носителей HLA B-27 уровни p40 оказались ниже, чем у HLA B-27 негативных больных [238].

В патогенезе аксСпА изучается роль полиморфизма гена ИЛ-23. Гипотеза, согласно которой полиморфизм гена ИЛ-23 может определять предрасположенность к АС, требует подтверждения [20].

Гиперэкспрессия ИЛ-23 наблюдается у пациентов с аксСпА, имеющих воспаление кишечника [168].

Учитывая повышенное содержание  $T_H17$ -лимфоцитов в периферической крови пациентов с аксСпА [122], изучается роль ИЛ-17 в патогенезе заболевания. ИЛ-17 представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируется  $CD4^+$  Т-лимфоцитами и НК-клетками, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) [2].

Обнаружено повышенное содержание ИЛ-17 в сыворотке крови больных АС [238].

Недавние исследования установили центральную роль ИЛ-23/ИЛ-17 в патогенезе аксСпА [169].

ИЛ-17 стал мишенью для активно применяемого в терапии аксСпА генно-инженерного препарата секукинумаб. Ниже мы более подробно обсудим роль оси ИЛ-23/ИЛ-17 в иммунопатогенезе аксСпА.

В синовиальной жидкости у пациентов со СпА выявлена повышенная концентрация ИЛ-18 [221], коррелирующая с активностью воспалительного процесса. ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, образуется макрофагами, индуцирует синтез ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, активирует НК-клетки.

В последнее время получены данные о повышении уровня ИЛ-26 в синовиальной ткани по сравнению с плазмой крови пациентов с аксСпА. Установлено, что ИЛ-26 секретируется преимущественно миофибробластами фасеточных суставов позвоночника и индуцирует костную минерализацию [220].

Как уже упоминалось, результаты ряда исследований убедительно доказывают роль в патогенезе спондилоартропатий противовоспалительных цитокинов, важнейшим из которых является ИЛ-10, угнетающий реакции

клеточного иммунитета, выработку некоторых провоспалительных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и др.), воздействует на множественные клеточные популяции, прежде всего на эпителиальные клетки и клетки системы иммунитета. ИЛ-10 синтезируется  $T_H0$ ,  $T_H2$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитами, макрофагами и другими клетками.

У пациентов с аксСпА выявлено снижение сывороточной концентрации ИЛ-10 [206], однако обнаруживается повышенное содержание этого цитокина в синовиальной жидкости и в клеточной культуре из суставов больных спондилоартропатиями [172], что доказывает значение ИЛ-10 в развитии локального воспалительного ответа.

При аксСпА обнаружено снижение способности мононуклеарных клеток периферической крови синтезировать ИЛ-10, причем у пациентов с высокой активностью заболевания способность клеток к синтезу ИЛ-10 оказалась ниже по сравнению с пациентами, имеющими низкие показатели активности воспалительного процесса [60]. ИЛ-10 предлагается использовать в качестве нового лекарственного препарата при спондилоартропатиях [130].

Активно изучается генетический полиморфизм в промоторе гена ИЛ-10, ответственного за различные аутоиммунные заболевания, в том числе и за СпА. Не обнаружено влияния индивидуального полиморфизма промоторного региона гена ИЛ-10 на развитие АС, однако выявлена зависимость между ИЛ-10-597, а также -824SNP и возрастом дебюта заболевания.

Таким образом, полиморфизм промотера гена ИЛ-10 не оказывает существенного влияния на предрасположенность к развитию аксСпА, но может иметь значение в детерминировании возраста его дебюта, а также активности заболевания [127].

В развитии аксСпА изучается роль и другого противовоспалительного цитокина - ИЛ-4, который представляет собой лимфокин, продуцируемый  $T_H2$ -лимфоцитами и являющийся фактором дифференцировки для Т- и В-клеток. ИЛ-4 влияет на регуляцию синтеза других цитокинов посредством

участия в многочисленных биологических процессах, в том числе в иммунном ответе и воспалительных реакциях.

ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , образование активных метаболитов кислорода и азота. Кроме того, ИЛ-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, стимулирует синтез IgE и IgG 4. ИЛ-4 поддерживает выживание триггерных микроорганизмов и персистенцию их антигенов, оказывает антагонистическое воздействие на бактерицидный эффект ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

Таким образом, повышенная продукция ИЛ-4 синовиальной тканью может пролонгировать выживание бактериальных триггерных агентов, а также персистенцию их антигенов и посредством этого потенцировать образование иммунных комплексов и поддерживать воспалительный процесс [75]. Отмечено снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с аксСпА [206].

К группе противовоспалительных цитокинов относится и ИЛ-11, который продуцируется стромальными клетками и фибробластами, стимулирует дифференцировку гемопоэтических клеток. ИЛ-11 активирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ, а также, как и ИЛ-10, сдерживает продукцию провоспалительных цитокинов.

При спондилоартропатиях отмечено повышенное содержание ИЛ-11, причем его уровень в синовиальной жидкости выше, чем в крови, что объясняется повышенным синтезом ИЛ-11 интраартикулярно и указывает на его роль в развитии локального воспалительного процесса [52].

ИЛ-13 также является противовоспалительным цитокином, стимулирующим дифференцировку В-лимфоцитов, продукцию IgG4. ИЛ-13 оказывает плеiotропные эффекты на различные клетки (моноциты, В-лимфоциты, кератиноциты и др.). ИЛ-13 подавляет синтез провоспалительных цитокинов. Продуцентами ИЛ-13 являются T<sub>H</sub>2-лимфоциты и дендритные клетки. ИЛ-13 играет важную роль в раннем

воспалительном процессе при спондилоартропатиях, при аксСпА установлено повышенное содержание ИЛ-13 в синовиальной жидкости [218].

Таким образом, при аксСпА наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах заболевания.

Необходимо учитывать, что содержание отдельных цитокинов в циркуляции непостоянно и не отражает динамики цитокинового ответа в непосредственных очагах воспалительного процесса. В связи с этим более значимо определение содержания цитокинов в секретах, биологических жидкостях, биоптатах. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) в синовиальной жидкости является маркером активного артрита и предиктором прогрессии деструктивных процессов в суставах.

Определение концентрации в сыворотке или в синовиальной жидкости при СпА лишь какого-то одного цитокина не позволяет сделать заключение о состоянии цитокинового статуса в целом.

Представление о CD4<sup>+</sup> Т-клеточном иммунном ответе как о балансе между Th1 и Th2 клетками претерпело драматические изменения после открытия Th17 клеток [131]. Th1/Th2 парадигма, которая основывалась на продукции Th1 клетками ИФН- $\gamma$  как на центральном событии многих аутоиммунных заболеваний, пошатнулась, когда на животной модели артрита было установлено, что ИФН- $\gamma$  – дефицитные мыши были более предрасположены к заболеванию [129]. Кроме этого, оказалось, что ИЛ-12, ключевой цитокин, обеспечивающий развитие Th1 клеток, имеет общую субъединицу с ИЛ-23 и последний играет более значимую роль в аутоиммунности [132]. Затем выяснилось, что ИЛ-23 является необходимым для дифференцировки CD4<sup>+</sup> Th17 клеток, обеспечивающих продукцию ИЛ-17 и являющихся ключевыми в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [228].

К настоящему моменту описано 6 членов семейства ИЛ-17 (ИЛ17А-Ф), принципиальное значение имеют ИЛ-17А и ИЛ-17Ф [128]. ИЛ-17А имеет наиболее выраженные биологические эффекты, такие как индукция синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, матриксных протеиназ, хемокинов и RANKL в широком спектре клеток-мишеней, включающих фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, хондроциты и остеобласты. Помимо ИЛ-17 Th17-клетки продуцируют и другие цитокины, включая ИЛ-6, ФНО, ИЛ-22 и ИЛ-21 [128].

Наибольшее количество ИЛ-17 *in vivo* продуцируется иммунными клетками врожденного иммунитета, чем непосредственно Th17 клетками. Этот перечень включает  $\gamma/\delta$  Т-клетки, в особенности натуральные киллеры (NKp46+), инвариантные натуральные киллерные клетки (iNKT), интестинальные клетки Панета, тучные клетки, клетки-индюсеры лимфоидной ткани и другие миелоидные клетки, включая нейтрофилы [128]. Большинство из этих клеток стимулируются ИЛ-23, который продуцируется в большом количестве дендритными клетками и макрофагами в ответ на микробные антигены.

Внимание к оси ИЛ-23/ИЛ-17 при спондилоартритах привлекло повышенное содержание в сыворотке крови и синовиальной жидкости ИЛ-17 при АС, недСпА и ПА [205]. Эти наблюдения подтверждались и повышенным уровнем ИЛ-23 [123]. Однако корреляции с активностью заболевания и ответом на блокаторы ФНО были достаточно вариабельны. [22].

Помимо повышенных уровней цитокинов при СпА было установлено увеличение содержания CD4+ Th17 клеток, а также доказана возможность стимуляции выработки ИЛ-17 *ex vivo* [122].

Учитывая то, что энтезиальное воспаление является патогномоничным признаком СпА, вопрос о том, как ИЛ-23 запускает энтезит и специфический АС фенотип был поставлен в исследовании на мышах. Благодаря использованию специального флюоресцентного красителя для рецептора ИЛ-

23 была идентифицирована новая популяция энтезиальных CD3+CD4- CD8- Т-лимфоцитов, которые в тоже время были позитивны по характерному для Th17 антигену ROR $\gamma$ t [113]. Эти IL-23R+ROR $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- Т-клетки обнаружены не только в энтезисах, но и в других анатомических зонах, которые могут вовлекаться в патологический процесс при АС, таких как дуга аорты и сосудистая оболочка глаза, а также и у здоровых мышцей [113]. Когда происходила систематическая экспрессия ИЛ-23, эти клетки активировались, запуская локальную экспрессию ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-6, ИЛ-22 и хемокинов, что приводило к выраженному энтезиальному воспалению как в осевом скелете, так и периферических суставах.

Через 2-3 недели воспаленные энтезисы имели признаки пролиферации остеобластов и хондроцитов с образованием периостального остеоида и формированием новой костной ткани [113]. Остеопролиферативные изменения зависели от экспрессии ИЛ-22, что позволяет рассматривать этот цитокин как потенциальную мишень для снижения избыточного костного роста при АС. Эти наблюдения позволяют продемонстрировать как развивается фенотип АС без ткане- и орган-специфической аутореактивности [216].

Последние достижения в исследовании иммунопатогенеза аксСпА заключаются в выделении особого типа иммунного ответа, так называемого 3 типа, лежащего в основе развития заболевания [170]. Предпосылками для этого послужила идентификация новой группы гематопозитических клеток - врожденные (innate) лимфоидные клетки, ключевой ролью которых является поддержание эпителиальной целостности и тканевого иммунитета в организме. Эти клетки в настоящее время классифицированы на 3 группы: 1 группа – клетки, секретирующие ИФН $\gamma$ , 2 группа – клетки, секретирующие ИЛ-5 и ИЛ-13, 3 группа – клетки, секретирующие ИЛ-17 и/или ИЛ-22 [159]. Теория о 3 типе иммунного ответа тесно связана с теорией барьерного органа, и взаимосвязи АС и кишечного воспаления, которые ранее были детально описаны нами. Основные положения теории, которая описывает 3 тип

иммунного ответа в патогенезе АС заключается в следующем [235]. Клетки Панета в тонком кишечнике продуцируют в значительном количестве ИЛ-23, который действует на локальные врожденные и адаптивные лимфоциты и стимулирует выработку ими ИЛ-17 и ИЛ-22. Эти цитокины обеспечивают целостность эпителиального барьера. Развитие кишечного дисбиоза, опосредованное носительством HLA-B27, может привести к возникновению воспаления в слизистой оболочке [107]. Вероятно, на этом этапе ИЛ-17 продуцирующие лимфоциты проникают из слизистой кишечника в системный кровоток. Кишечные маркеры траффикинга, такие как  $\alpha 4\beta 7$  и СС-хемокиновый рецептор 9 (CCR9) задействуются при траффикинге 3 группы врожденных лимфоидных клеток в синовиальную оболочку. Эти клетки накапливаются во всех структурах сустава – в синовиальной жидкости, связках, субхондральной кости. Предполагается, что механический стресс в энтезисах ведет к активации этих клеток и запуску воспалительного процесса. Продуцируемый лимфоцитами ИЛ-17 вмешивается в функцию остеокластов и остеобластов, что ведет к избыточному костному росту и формированию синдесмофитов и остеофитов [179].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что к настоящему времени накоплено значительное количество экспериментальных и клинических данных, описывающих множество иммунопатологических сдвигов, происходящих на всех уровнях иммунного ответа при аксСпА. Это не позволяет предполагать, что есть лишь один иммунопатогенетический механизм, который приводит к развитию аксСпА. Более рационально говорить о нескольких основных патогенетических путях, каждый из которых ведет к формированию специфического для АС фенотипа. Это может лежать в основе фенотипического полиморфизма АС, при котором наряду с общими клиническими признаками (сакроилеит, спондилит, энтезит), присутствуют разнообразные костно-мышечные (коксит, артрит

мелких суставов, рецидивирующий синовит и др.) и системные (увеит, псориаз, поражение кишечника и др.) проявления.

## **2.5. Аутоантигены, аутоантитела, биомаркеры**

В роли аутоантигенов при СпА выступают некоторые компоненты протеогликанов, входящих в матрикс соединительной ткани. Наибольшее значение в патогенезе аксСпА имеют протеогликаны агрекан и версикан. Спондилитогенные эпитопы обеих молекул локализованы в гомологичных N-концевых G1 глобулярных доменах [245].

В эксперименте на крысах при введении G1 домена агрекана у лабораторных животных развивается спондилит и эрозивный артрит. Синовиальные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты у пациентов с аксСпА участвуют в антигенспецифическом ответе на G1 домен агрекана, в ходе которого наблюдается увеличение синтеза ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Идентифицированы иммунодоминантные эпитопы G1 компонента агрекана, против которых при аксСпА развивается клеточный иммунный ответ [174].

Также при аксСпА активно изучаются маркеры коллагена 2 типа. Выделен так называемый хондро-пролиферативный метаболический паттерн – повышение уровней ПА-N-терминального коллагена и фрагмента коллагена 2 типа. Установлено, что хондро-пролиферативный метаболический паттерн ассоциируется с носительством HLA-B27, уровнем СРБ и курением пациентов [43].

Учитывая тот факт, что при спондилоартропатиях развивается иммунный ответ к протеогликанам, объяснимым является обнаружение антител к компонентам суставного хряща (бигликанам и декорину, коллагену 2 типа, агрекану и фибронектину). Выявлена связь между уровнями указанных антител и клинико-лабораторными признаками спондилоартропатий [78].

Получены данные о наличии при аксСпА IgA антител, связывающихся с альфа 1 антитрипсином и антиперинуклеарных антител [13], а также IgA антител против коллагена 1, 2, 3 и 4 типа [23].

Выявлено преобладание IgG и IgA антител к коллагену 2 типа и IgA антител к коллагену 4 типа, что позволило предположить, что при АС развивается иммунный ответ к коллагену 2 и 4 типа, который участвует в развитии локального воспалительного процесса при спондилоартропатиях [204].

При аксСпА отмечено повышение содержания антифосфолипидных антител, в частности антител класса G к кардиолипину [177], однако не получено данных об ассоциации этого показателя с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома.

Со времени выделения аксСпА в самостоятельную нозологическую форму изучается связь данного заболевания с воспалительным процессом в кишечнике. При исследовании серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника - антисахаромицетных антител (ASCA) у больных аксСпА установлено повышение уровня ASCA IgA антител [15].

Выявлена связь уровня ASCA IgA с величинами СОЭ и С-реактивного белка, однако не установлена зависимость между содержанием ASCA IgA и наличием морфологических признаков воспалительного процесса в кишечнике. ASCA антитела предлагается использовать в качестве специфического сывороточного маркера СпА [110].

При аксСпА установлено наличие антител к пептидогликанам, которые являются компонентами клеточной стенки микроорганизмов [102], причем при АС уровни антител к пептидогликанам выше, чем при ревматоидном артрите, остеоартрите и микрокристаллических артропатиях, что подтверждает роль бактерий в патогенезе аксСпА.

Таким образом, спектр аутоантител при СпА чрезвычайно разнообразен. Однако до настоящего времени нельзя назвать те антитела, которые были бы строго специфичны для аксСпА.

Основными биомаркерами СпА являются разнообразные матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы, цитокины и продукты катаболизма хряща [165].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, участвующие в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, ремоделировании тканей, апоптозе, ангиогенезе, активации хемокинов. ММР, особенно ММР-3 (стромелизин 1) активно экспрессируются в синовиальной жидкости и в сыворотке крови при СпА.

Наблюдается связь между сывороточными концентрациями ММР-3 и величиной индекса BASDAI, а также значениями СОЭ и С-реактивного белка. Определение уровня ММР-3 в сыворотке крови может использоваться для оценки активности АС (чувствительность метода 69,2%, специфичность – 68,8%). Авторы считают, что ММР-3 является более чувствительным маркером активности АС, чем СОЭ и С-реактивный белок [210].

Выделенные из синовиальной мембраны ММР3, являются чувствительными и специфичными биомаркерами наличия периферического артрита при АС. В синовиальной жидкости обнаружено повышенное содержание ММР-3, степень экспрессии которой коррелирует с активностью воспалительного процесса. Повышенная сывороточная концентрация ММР-3 является биомаркером рентгенологической прогрессии АС [209].

Установлено снижение уровня экспрессии ММР-3 под влиянием терапии инфликсимабом [246].

Поскольку гиперваскуляриность является специфической особенностью синовиальной оболочки при спондилоартропатиях, ведется поиск вероятных биомаркеров неоангиогенеза, на роль которых претендуют, прежде всего, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и разнообразные молекулы адгезии. При связывании с рецепторами VEGF стимулирует рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. VEGF способствует ангиогенезу и выживанию незрелых кровеносных

сосудов (сосудистая поддержка), стимулирует проницаемость мелких кровеносных сосудов. Помимо ангиогенеза, VEGF способствует формированию лимфатических сосудов, стимулирует хемотаксис моноцитов, подавляет образование дендритных клеток [86].

У пациентов с активным аксСпА выявлена повышенная экспрессия VEGF в ткани крестцово-подвздошных суставов, обнаружена зависимость уровня экспрессии VEGF и процессов остеонегенеза при АС [55].

Отмечена связь сывороточной концентрации VEGF и величины индекса BASDAI, уровня СОЭ и С-реактивного белка у пациентов с АС. Не установлена связь между уровнем VEGF и экстраартикулярными проявлениями аксСпА, а также формированием синдесмофитов и стадией сакроилеита. Результаты исследования указывают на роль VEGF в патогенезе аксСпА и позволяют рассматривать VEGF как маркер активности заболевания [103].

При аксСпА изучается полиморфизм гена VEGF и его связь с клиническими проявлениями заболевания и рентгенологическими данными. Выявлена связь между наличием AGG гаплотипа и частотой вовлечения в патологический процесс шейного отдела позвоночника, а также величиной индекса BASRI [127].

Маркером активности АС может служить и сывороточный амилоид А, повышенные концентрации которого обнаружены у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами. Отмечена связь уровня сывороточного амилоида А и величины индекса BASDAI, значений СОЭ и С-реактивного белка [201].

Сывороточный амилоид А представляет собой аполипопротеин, его синтез гепатоцитами регулируется провоспалительными цитокинами. В норме концентрация сывороточного амилоида А в сыворотке крови равна 3 мг/л, однако при воспалении в ходе острофазового ответа его концентрация может увеличиваться до 2000 мг/л.

Фибриллы амилоида А образуются из сывороточного амилоида А вследствие процессов распада, мисфолдинга и агрегации. В дальнейшем фибриллы связываются с гликозаминогликанами и сывороточным амилоидом Р, формируя депозиты, которые нарушают структуру тканей и функцию органов.

У пациентов с аксСпА повышена сывороточная концентрация гиалуроновой кислоты в сравнении со здоровыми лицами. Имеется зависимость между концентрацией гиалуроновой кислоты в сыворотке крови и некоторыми клиническими показателями заболевания (модифицированный тест Шобера, расстояние «рука-пол», расстояние «подбородок-грудина»), а также лабораторными данными (содержание С-реактивного белка, альбумина, IgA). Предлагается рассматривать содержание гиалуроновой кислоты в сыворотке крови как биомаркер воспаления осевого скелета и тяжести АС [203].

Таким образом, при аксСпА существуют разнообразные биомаркеры активности и тяжести заболевания. Однако среди них до настоящего времени нельзя назвать те, которые были бы специфичны для данной патологии.

## **2.6 Патоморфология спондилоартритов**

Важнейшим патоморфологическим признаком аксСпА является остеит. Патологическая грануляционная ткань, представляющая собой субстрат воспаления, содержит, главным образом, лимфоциты, плазмоциты и макрофаги, а ее внедрение в суставной хрящ происходит со стороны кости, а не из синовиальной оболочки. По мере развития воспалительного процесса происходит уплотнение грануляционной ткани и ее перестройка в хрящевую, а затем в костную ткань (ремоделирование костной ткани). Параллельно с остеонеогенезом происходит деструктивный процесс с формированием эрозий хряща, субхондральной кости и последующей оссификации хряща, что приводит к возникновению анкилозов.

При сакроилеите наиболее ранними морфологическими изменениями являются остеит и миксоидное изменение костного мозга [88]. По мере угасания воспалительного процесса активизируется остеонеогенез, развивается субхондральный склероз суставных поверхностей крестцово-подвздошных суставов. В зонах соприкосновения субхондральной кости, капсулы сустава и костного мозга наблюдается гиперваскуляризация. Может развиваться синовит, который является вторичным и не относится к характерным признакам аксСпА. В крестцово-подвздошных суставах эрозированию в большей степени подвержен хрящ, покрывающий подвздошную кость, чем хрящ, покрывающий крестец. Оссификация хряща приводит к облитерации суставных щелей и анкилозу.

Поражение позвоночника характеризуется развитием спондилита. Первичными очагами воспаления являются зоны соприкосновения фиброзного кольца дисков и краев костной ткани позвонков. Развивается спондилодисцит, следствием которого является эрозирование наружных волокон фиброзного кольца, а на месте деструкции формируется костная ткань. Формируются синдесмофиты, соединяющие тела позвонков в малоподвижную структуру («бамбуковая палка»). Вовлечение в патологический процесс передней продольной связки при аксСпА является вторичным по отношению к остеиту.

Наблюдается воспаление суставов позвоночника, прежде всего, дугоотростчатых суставов (спондилоартрит), а также межпозвонковых дисков. В суставах позвоночника возникает как синовит, так и энтезит с оссификацией капсулы, миксоидным изменением костного мозга, хондроидной метаплазией, синхондрозом и оссификацией. В межпозвонковых дисках воспалительные изменения наиболее ярко выражены в зонах инсерций перивертебральных связок [237].

В результате глубоких трофических нарушений и значительного ограничения подвижности позвоночника развивается остеопороз.

Патологический процесс может распространяться и на периферические суставы, где возникают субхондральные грануляции, хондронидная метаплазия, синовит пролиферативного типа, который отличается от синовита при ревматоидном артрите отсутствием выраженной гиперплазии синовиоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации синовию.

При АС достаточно редко наблюдаются формирование центральных эрозий суставного хряща, грубая деформация суставов и тотальные анкилозы. Преимущественно в патологический процесс вовлекаются малоподвижные, а также «корневые» (тазобедренные и плечевые) суставы. Поражение плечевого сустава представляет собой, как правило, энтезопатию, а поражение тазобедренного сустава имеет типичный воспалительный характер (коксит).

Таким образом, основными патоморфологическими признаками АС являются остеоит, миксоидное изменение костного мозга, вторичный синовит пролиферативного типа, энтезит с исходом в обызвествление, хондронидная метаплазия суставной капсулы и связочного аппарата, анкилозирование периферических суставов и суставов позвоночника как исход предшествующего синовита и капсулита.

Следующим важнейшим патологическим событием при аксСпА является поражение энтезов. Энтезиты (энтезопатии) – деструктивное оссифицирующее воспаление связок и сухожилий вблизи энтезов. Энтезами называют места прикрепления сухожилий, связок, суставных капсул или фасций к костям.

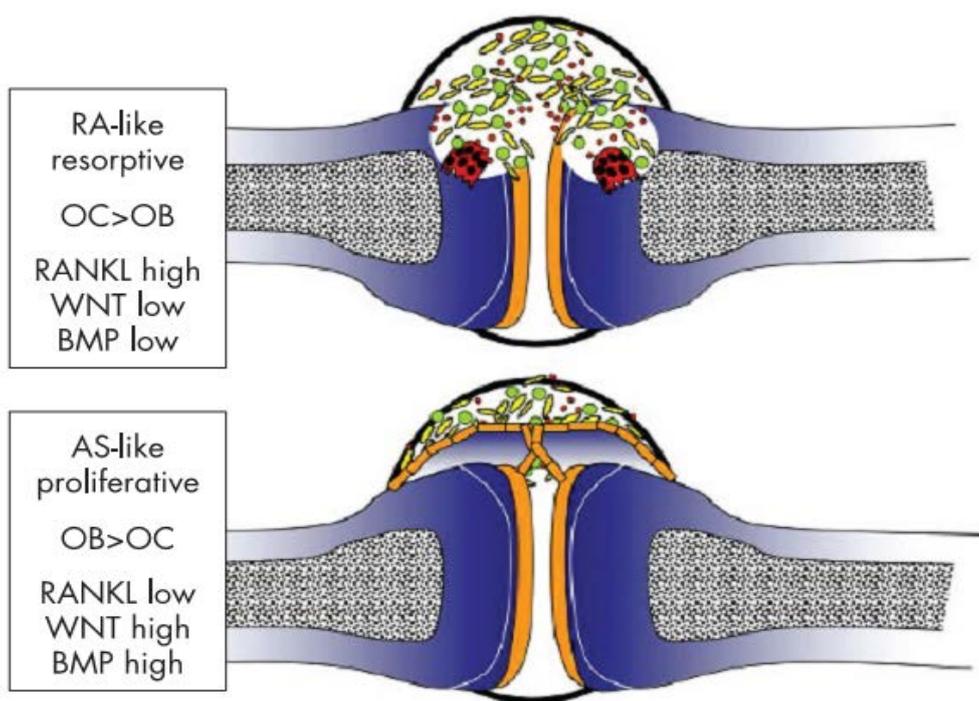
Первое упоминание об энтезах относится к 1929 году, подробное описание энтезопатий было дано в 1966 году, а в 1971 энтезопатии впервые названы специфическим признаком СпА [28]. Принимая во внимание значимость энтезопатий при спондилоартропатиях и синовита при ревматоидном артрите, D. McGonade и соавторы [81] предлагают выделять заболевания, при которых синовит развивается вторично в ответ на воспаление в капсуле сустава или в смежных с энтезами областях

(энтезассоциированные заболевания) и заболевания, при которых воспаление первично локализуется в синовиальной оболочке, как, например, при РА. Авторы рекомендуют разделить все воспалительные артропатии на первично-энтезиальные (спондилоартропатии) и первично-суставные (ревматоидный артрит).

Считается, что при первично-энтезиальных заболеваниях энтез – главная мишень, а энтезопатии рассматриваются как скелетный феномен болезни, при этом синовит является вторичным, а наличие полиартрита при этой патологии свидетельствует о благоприятном прогнозе болезни. При первично-суставном поражении мишенью является синовиальная оболочка, полиартрит свидетельствует о плохом прогнозе заболевания [80].

В настоящее время выделяют резорбтивный РА-подобный патологический путь, когда преобладает прогрессирующая резорбция, то есть первично поражается синовиальная мембрана, далее склонная к пространственной экспансии пролиферирующая ткань (паннус) распространяется на суставной хрящ (сужение суставной щели) и подлежащую кость (формирование центральных и маргинальных узур – эрозирование кости), а в итоге приводит к развитию фиброзного и костного анкилоза.

АС-подобный пролиферативный вариант отличается первичным воспалением кости (остеит) и энтезов (энтезит) с вторичным поражением синовиальной мембраны. Другой важнейшей особенностью данного варианта является то, что по мере угасания воспаления в кости активизируется механизм костного ремоделирования, заключающийся в образовании вначале фиброзной, а затем и новой костной ткани (энхондральная оссификация), что лежит в основе формирования синдесмофитов и приводит к анкилозированию позвоночника и КПС.



**Рисунок 7 - РА-подобный резорбтивный и АС-подобный пролиферативный патологические пути**

Энтезопатии встречаются примерно у трети всех пациентов с аксСПА, они могут развиваться на всех этапах болезни. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются ахиллово сухожилие, гусиная лапка (*pes anserinus*), подошвенный апоневроз, гребни подвздошных костей, лобковый симфиз, вертелы бедренных костей, связочный аппарат межпозвонковых дисков, латеральный надмыщелок плеча.

Существуют фиброзные и фиброзно-хрящевые энтезы [31]. Энтезы фиброзного типа характеризуются наличием плотноволкнистой соединительной ткани, посредством которой сухожилие или связка прикрепляется к кости [196]. В фиброзных энтезах волокна Шарпея пенетрируют кортикальную пластинку и внедряются непосредственно в мембранозную кость [87]. Зона внедрения коллагеновых волокон сухожилия в кость достаточно большая по площади. Фиброзные энтезы характерны для метафизов и диафизов длинных костей.

Большинство энтезов являются фиброзно-хрящевыми [30]. Они характеризуются наличием зоны фиброзного (волокнистого) хряща на поверхности кости. Внедрение волокон Шарпея в фиброзно-хрящевых энтезах происходит в энхондральную кость, Зона внедрения компактная, между инсерцией и костью имеется прерывистая цементирующая линия [88]. Фиброзно-хрящевые энтезы характерны для эпифизов и апофизов.

В фиброзно-хрящевых энтезах выделяют 4 компонента: сухожилие с немногочисленными продольно ориентированными фибробластами (плотная фиброзная соединительная ткань); зона некальцифицированной фиброзно-хрящевой ткани, где клетки имеют морфологические признаки хондроцитов; резкий переход к кальцифицированной фиброзно-хрящевой ткани; кость.

Фиброзно-хрящевой энтез является динамичной тканью, участвующей в процессе остеонеогенеза. Между кальцифицированным и некальцифицированным хрящом выражена четкая граница, а в зоне перехода кальцифицированной фиброзно-хрящевой ткани в кость имеется небольшое количество коллагеновых волокон, пенетрирующих непосредственно в костные трабекулы. Некальцифицированная зона хряща создает сосудистый и клеточный барьер, который особенно четко выражен в тех местах, где движения в суставах сопровождаются сгибанием сухожилий и связок. Пограничная зона между некальцифицированной и кальцифицированной фиброзно-хрящевой тканью очень плотно прилегает к субхондральной кости. Повреждения сухожилий или связок в фиброзно-хрящевых энтезах часто происходят на уровне субхондральной кости, этот участок является наиболее слабым и уязвимым [92].

Клетки фиброзно-хрящевой ткани большие и овальные, имеются внутренние филаменты, которые легко повреждаются при механической нагрузке [196].

Энтезиальные фиброзно-хрящевые клетки окружены метахроматическим перицеллюлярным матриксом, в состав которого входят протеогликаны (агрекан и коллаген 2 типа) и коллагеновые волокна.

Основная функция протеогликанов заключается в сопротивлении механической нагрузке и компрессии [188]. Они имеют значение в поддержании осмотического давления, так как способны удерживать воду. Коллагеновые волокна отвечают за растяжение. Матрикс способен ремоделироваться под действием хондроцитов, он может вызывать изменение функционального окружения клеток. Фиброзно-хрящевая ткань имеет свойства, промежуточные между свойствами плотной соединительной ткани и гиалинового хряща [30].

Питание энтезов осуществляется через маленькие перфорирующие сосуды, являющиеся ветвями окружающих периостальных артерий. Энтезы хорошо иннервированы проприоцептивными и болевыми рецепторами.

Энтезит характеризуется накоплением коллагена 2 типа и агрекана, фибробластоподобной ткани и клеточных инфильтратов, распространяющихся с энтезов на хрящ, периост, кость, костный мозг и мягкие ткани [92].

Иммуногистологические исследования воспаленных энтезов свидетельствуют о наличии субэнтезиального отека костного мозга и его воспалительной инфильтрации. В составе клеточных инфильтратов доминируют  $CD8^+$  Т-лимфоциты [88,92], в меньшем количестве присутствуют  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  и  $CD20^+$  Т-клетки [116].

Установлена зависимость между наличием остеоита, отека костного мозга на границе хрящ/кость по данным МРТ и мононуклеарноклеточной инфильтрацией [183]. Клетки этих инфильтратов, в основном Т-лимфоциты, из костного мозга проникают в хрящ и инициируют воспалительный процесс [183].

Повреждения сухожилий или связок в фиброзно-хрящевых энтезах часто происходят на уровне субхондральной кости, так как этот участок является наиболее слабым и уязвимым [92].

Для энтезов межпозвонковых дисков не характерна патологическая воспалительная инфильтрация и деструкция. Наиболее часто в

воспалительный процесс вовлекаются фиброзные кольца, которые состоят из фиброзного хряща [41].

Таким образом, энтезы рассматриваются как ключевые участники патогенеза аксСпА, а энтезопатии являются специфическим признаком СпА.

Продолжаются дискуссии о том, что первично при АС: воспаление или остеонеогенез, являются ли данные процессы последовательными патологическими событиями или компонентами физиологического защитного ответа.

Очевидно, что синдесмофитоз возникает главным образом в сайтах воспаления, именно поэтому ранне купирование воспаления, в том числе с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лежит в основе профилактики образования синдесмофитов [29]. Однако в ходе дальнейших наблюдений стало ясно, что синдесмофиты могут образовываться вне зон воспаления.

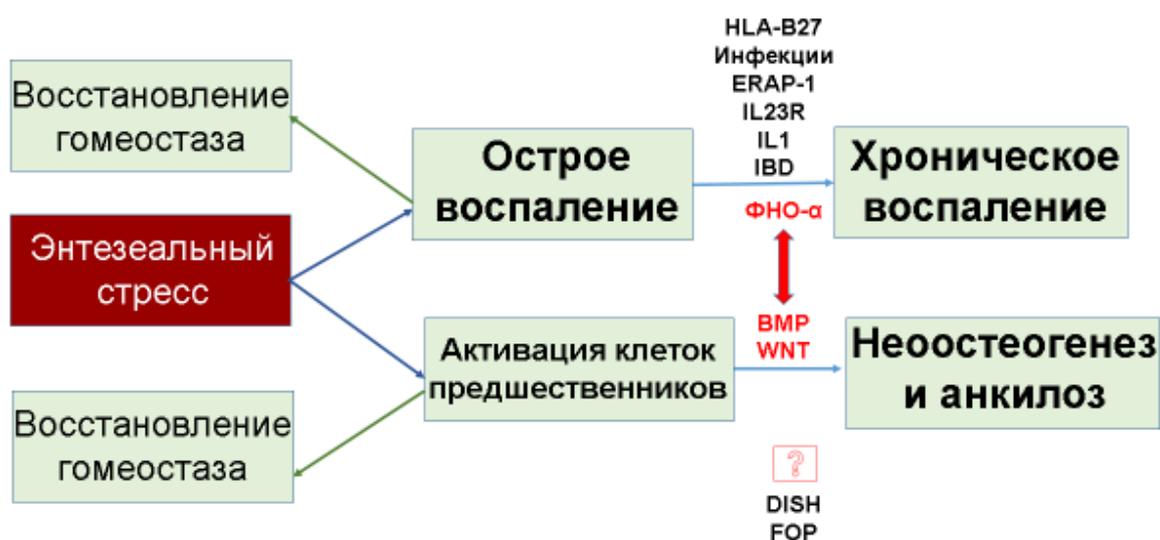
Наилучшим образом синдесмофитоз объясняет теория энтезиального стресса (рисунок 3), согласно которой энтезеальный стресс, возникающий при аксСпА инициирует одновременно острое воспаление и активацию клеток-предшественников, причем ключевыми регуляторами этих патологических путей являются ФНО- $\alpha$ , а также BMP и WNT. Оба этих события направлены на восстановление гомеостаза, то есть носят приспособительное значение. Острое воспаление при благоприятном развитии событий (отсутствии факторов риска прогрессирования, раннее и адекватное лечение) разрешается, в противном случае (наличие факторов риска прогрессирования – позитивность по HLA-B27 антигену; инфекции, способные инициировать СпА, например, урогенитальный хламидиоз; наличие ВЗК; высокое содержание ФНО- $\alpha$  в сайтах воспаления и др.) хронизируется.

Активация клеток предшественников приводит к неоостеогенезу и анкилозу. Возникая параллельно воспалению, активация клеток предшественников достаточно быстро может привести к формированию

синдесмофитов в тех зонах, где отсутствует явный воспалительный процесс. Кроме того, даже адекватное лечение воспаления, например, применение блокаторов ФНО- $\alpha$ , не исключает синдесмофитоз.

Этим объясняется «неэффективность» биологических агентов, прежде всего блокаторов ФНО- $\alpha$  при развернутом аксСпА, в отношении предотвращения рентгенологической прогрессии заболевания.

## Гипотеза энтезиального стресса



Lories R., 2009

Рисунок 8 – Гипотеза энтезиального стресса

При аксСпА в костной ткани одновременно протекают процессы остеонеогенеза и остеопороза. Проявлениями остеонеогенеза являются синдесмофиты и патологическая оссификация, приводящие к нарушению подвижности позвоночника и тазобедренных суставов.

Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что структурные повреждения осевого скелета при АС являются следствием двухступенчатого ответа: первоначально развивается воспаление, которое инициирует последующий эрозивный процесс, сформированные очаги костной деструкции заполняются фиброзной тканью, подвергающейся в дальнейшем оссификации. В 2014 году было показано [152], что последовательность изменений в крестцово-подвздошных суставах выглядит

следующим образом: образование эрозий – «заполнение» эрозий жировой тканью – анкилозирование.

Таким образом, воспаление является первичным процессом по отношению к оссификации [58].

Представлены результаты исследований, подтверждающие, что остеонеогенез начинается после угасания воспалительного процесса. Активное воспаление вызывает торможение остеопролиферации, что связано, по-видимому, с тем, что провоспалительные цитокины, прежде всего ФНО- $\alpha$ , вызывают костную резорбцию и подавляют патологические пути, посредством которых активизируется остеобластогенез [63].

Большое значение для регуляции процесса остеонеогенеза имеют факторы роста и костные морфогенетические протеины (bone morphogenetic proteins (BMP)) [44]. Существуют несколько разновидностей BMP, каждая из которых имеет характерные свойства. Например, BMP2 и 4 стимулируют образование костной мозоли после перелома [74]. BMP2 также усиливает процессы регенерации сухожилий и костей, BMP7 противодействует репаративным процессам в сухожилиях и инициирует патологическую оссификацию [36].

Существенную роль в остеонеогенезе играет ангионеогенез, так как инвазия сосудов в хрящ предшествует дальнейшему образованию костной ткани [99].

Наблюдаемой при АС снижение минеральной плотности костной ткани особенно выражено у пациентов-мужчин. Частота встречаемости остеопороза как осложнения АС составляет от 18,7% до 62%. Остеопения выявлена в среднем у 33 % пациентов с АС [33].

В регуляции костного ремоделирования большую роль играют активатор растворимого рецептора лиганда нуклеарного фактора каппа В (soluble receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (sRANKL)) и остеопротегерин. sRANKL продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами. Он активирует специфический рецептор RANK на остеокластах и дендритных клетках,

стимулирует образование зрелых остеокластов, что приводит к повышению костной резорбции.

Остеопротегерин (остеокластингибирующий фактор) представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов ФНО. Остеопротегерин ингибирует активацию и дифференцировку остеокластов, препятствует связыванию sRANKL и RANK, тормозит костную резорбцию. У пациентов с АС sRANKL и отношение sRANKL/остеопротегерин значительно выше, чем у здоровых лиц, причем отношение sRANKL/остеопротегерин выше у больных, имеющих признаки активного воспалительного процесса [141].

Полученные за последнее время факты свидетельствуют о том, что одним из основных белков, участвующих в костной резорбции, является остеопонтин [80].

Остеопонтин является секреторным фосфорилированным сиалопротеином, секретуемым остеобластами. Его основная функция заключается в связывании остеокластов [80]. Усиление экспрессии остеопонтина происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИФН- $\gamma$  и др.) [80].

У пациентов с аксСпА установлено повышение концентрации остеопонтина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Его величина не коррелирует с показателями активности заболевания, в частности с величиной индекса BASDAI, уровнем СОЭ и С-реактивного белка. Терапия блокаторами ФНО не оказывает существенного влияния на исходный уровень остеопонтина.

Таким образом, остеопонтин имеет большее отношение к ремоделированию костной ткани при аксСпА, чем к активности воспалительного процесса [167].

В развитии остеопороза при раннем аксСпА (в течение 1-2 лет от развития первых симптомов заболевания) значительную роль играют провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и др.), на поздних стадиях

заболевания наибольшее значение имеет снижение двигательной активности пациентов [33]. Выявлена зависимость степени снижения минеральной плотности костной ткани и возраста больных аксСпА, а также продолжительности болезни [175]. Чаще остеопороз развивается у пациентов с синдесмофитозом, слиянием шейных позвонков и поражением периферических суставов.

Большое значение для развития остеопении и остеопороза у пациентов с аксСпА имеет раннее начало заболевания и постоянно высокая активность воспалительного процесса [175].

При оценке минеральной плотности костной ткани в шейке бедра у пациентов с аксСпА получены данные о наличии корреляции степени остеопороза с индексами активности заболевания, уровнем СОЭ и С-реактивного белка [141].

Остеопороз при аксСпА чаще касается осевого скелета, а не периферических суставов, как при РА [175]. Зачастую у пациентов с аксСпА наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и в шейке бедренной кости, в то время в костях кисти (запястье) и лучевой кости минеральная плотность костной ткани остается нормальной [214]. Остеопороз обуславливает компрессионные переломы позвоночника, риск которых возрастает у пациентов с аксСпА в 7 раз по сравнению с аналогичной по полу и возрасту группой здоровых лиц [180].

Количество компрессионных переломов позвоночника, случившихся в течение 30 лет наблюдения за пациентами с аксСпА после установления диагноза, составляет около 14%, по сравнению с 3,4% в общей популяции [180]. У пациентов с остеопорозом позвоночника относительно небольшая травма может привести к перелому и дислокации с последующим повреждением спинного мозга, которое варьирует от небольших сенсорных нарушений до полной параплегии [33].

При проведении денситометрии у пациентов с аксСпА необходимо учитывать наличие синдесмофитов, которые могут стать причиной

псевдоувеличения минеральной плотности костной ткани в позвоночнике [33].

Таким образом, у пациентов с аксСпА наблюдается дисбаланс в системе молекулярной регуляции костного ремоделирования, обусловленный, главным образом, активным воспалительным процессом, инициирующий как остеонеогенез, так и остеопороз, которые определяют клиническую картину заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 2

1. Агабабова, Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Э.Р. Агабабова // Актовая речь. 1-й Всеросс. Конгр.ревматол., Саратов, 2003.
2. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – Москва: Практическая медицина, 2006. - 288 стр.
3. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene / R.H. Duerr [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 324. – P. 1461-1463.
4. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease / W.J. Sanborn [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1130–1141.
5. Abraham, C. Inflammatory bowel diseases / C. Abraham // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2066-2078.
6. Activation of transcription factor NF $\kappa$ B by the adenovirus E3/19K protein requires its ER retention // H.L. Pahl [et al.] // J. Cell. Biol. – 1996. – Vol. 132. – P. 511-522.
7. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rat / T.M. Tran [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 1317-1327.
8. Allele-dependent similarity between viral and self-peptide presentation by HLA-B27 subtypes / M.T. Fiorillo [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 2962-2971.
9. Allen, R.L. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure / R.L. Allen, C.A. O'Callaghan, A.J. McMichael // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 5045–5048.

10. Aminopeptidase N (CD13) regulates tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in human neutrophils / A.S. Cowburn A.S. [et al] // *J. Biol. Chem.* - 2006. – Vol. 281. – P. 12458-12467.
11. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 8-18.
12. Ankylosing spondylitis--the current situation and new therapeutic options / D. Zlnay [et al] // *Vnitr. Lek.* – 2006. – Vol. 52. – P. 730-735.
13. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy / L. De Rycke [et al] // *Arthritis Rheum.* - 2003. – Vol. 48. - P. 1015-1023.
14. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis / Andretta M.A. [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32(2). – P. 551-554.
15. Anti-Saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy / I.A. Hoffman [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 455-459.
16. Appel H., Maier R., Bleil J. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1522–1529.
17. Assay of Peripheral Regulatory V $\delta$ 1 T Cells in Ankylosing Spondylitis and its Significance / H. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.*- 2016. – Vol. 6(22). – P. 3163-3168.
18. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system / M. C. Creemers [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2005. – Vol. 64. – P. 127–129.
19. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series / Karaderi T. [et al] // *Rheumatology (Oxford).* – 2009. – Vol. 34. – P. 311-318.

20. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis / P. Rahman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1020-1025.
21. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis / Hascelik G. [et al.] // *Rheumatol.Int.* – 2009. – Vol. 29(7). – P. 755-758.
22. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis / W.S. Chen [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75. – P. 303–308.
23. Autoantibodies to collagens in Japanese patients with ankylosing spondylitis / Y. Tani [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1997. - Vol. 15. - P. 295-297.
24. Averbs H.L., Oxtoby J., Taylor H.G. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) // *Br. J. Rheumatol.* - 1996. – Vol. 35. – P. 373–376.
25. Bacterial antibodies in ankylosing spondylitis / O. Maki-Ikola [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1991. – Vol. 84. – P. 472-475.
26. Bacterial lipopolysaccharide activates NF- $\kappa$ B through Toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells /E. Faure [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 11058-11063.
27. Bacterial triggers and autoimmun erheumatic diseases / H.J. Girschick [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. - S12– S17.
28. Ball, J. Enthesopathy of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / J. Ball // *Ann. Rheum. Dis.* – 1971. – Vol. 30. – P. 213-223
29. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M. et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis // *Arthritis Research and Therapy.* – 2008. – Vol. 10. – P.124-132.
30. Benjamin, M. Fibrocartilage in tendons and ligaments – an adaptation to compressive load / M. Benjamin, J.R. Ralphs // *J. Anat.* – 1998. – Vol. 193. – P. 481-494.

31. Benjamin, M. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites / M. Benjamin, D. McGonagle // *J. Anatomy*. – 2001. – Vol. 199. – P. 503-526.
32. Benjamin, M. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies / M. Benjamin, D. McGonagle // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 649. – P. 57– 70.
33. Bessant, R. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? / R. Bessant, A. Keat // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29(7). – P. 1511-1519.
34. Between adaptive and innate immunity: TLR4-mediated perforin production by CD28 null T-helper cells in ankylosing spondylitis / B. Raffeiner [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7(6). – P. 1412-1420.
35. Blauvelt, A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis / A. Blauvelt // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128. – P. 1064-1067.
36. Bone morphogenetic proteins 1 and 2 alter the attachment of tendon to bone in a rat model: a histological and biomechanical investigation / G. Hattersley [et al.] // *Transactions of the Orthopedic Research Society*. – 1998. – Vol. 23. – P. 91-16.
37. Braun, M.A. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis / M.A. Braun // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21(4). – P. 318-323.
38. Breban, M. Animal model of enterogenic arthropathies / M. Breban // *Rheumatol. in Europ.* – Vol. 1997. – Vol. 26(1). – P. 11-13.
39. Brown M.A. Genetics of ankylosing spondylitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – P: 126-132.
40. Brown M.A., Kennedy L.G., MacGregor A.J. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA and the environment // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1823–1828.
41. Bywaters, E.G.L. Pathology of the spondyloarthropathies. In Calin A. ed. *Spondyloarthropathies*. Orlando Grune & Stratton; 1984. – P. 43-68.

42. Campbell, D.J. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues / D.J. Campbell, Butcher E.C. // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 195. – P. 135-141.
43. Cartilage collagen type II seromarker patterns in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: associations with disease activity, smoking and HLA-B27 / H.L.Munk, N.S. Gudmann, A.F. Christensen et al. // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36(4). – P. 541-549.
44. Cartilage-derived morphogenetic proteins and osteogenic protein-1 differentially regulate osteogenesis / L. Erlacher [et al] // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13. – P. 383-392.
45. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats / E. May [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 1099–1105.
46. CD8+ T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis / M.T. Fiorillo [et al] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. - P. 47-53.
47. Circulating cytotoxic CD8+ CD28- T cells in ankylosing spondylitis / M. Schirmer [et al.] // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4(1). – P. 71-76.
48. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease / H. Munch [et al.] // *Hepatology*. – 1986. – Vol. 33. – P. 123-127.
49. Clues to pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles / J. Gu [et al] // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2159-2164.
50. Colbert, R.A. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? / R.A. Colbert // *Mol. Med. Today*. – 2000. – Vol. 6. – P. 224-230.
51. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in

- spondyloarthritis / M. Coffre [et al] // // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65. – P. 1510–1521.
52. Comparative study of serum and synovial fluid interleukin 11 levels in patients with various arthritides / P. Trontzas [et al] // Clin. Biochem. - 1998. – Vol. 31. – P. 673-679.
53. Comparison of serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis / A. Bal [et al] // Clin. Rheumatol. - 2006. – Vol. 1119. – P. 1228-1234.
54. Conserved TCR beta chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B27-associated autoantigen / E. May [et al] // Tissue Antigens. – 2002. – Vol. 60. – P. 299-308.
55. Controlled clinical trials on the pathological expressions of VEGF in patients with active ankylosing spondylitis / Y.M.Qian [et al] // Zhongguo. Gu. Shang. – 2008. – Vol. 21(9). – P. 649-650.
56. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler [et al] // Blood. – 1990. – Vol. 75. – P. 40-47.
57. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences / H. Mielants [et al.] // Clin. Rheumatol. – 1996. – Vol. 10. – P. 147-164.
58. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for the treatment outcomes / J. Sieper [et al] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58. – P. 649-656.
59. Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis / Z. Yin [et al] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol.40, №10. – P. 1788-1797.
60. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives / C.T. Chou [et al] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38(2). – P. 190-195.

61. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene / A. Poltorak [et al.] // *Science*. – 1998. – Vol. 282. – P. 2085-2088.
62. Deuquet J., Lausch E., Superti-Furga A. The dark sides of capillary morphogenesis gene 2 // *EMBO J.* - 2012. – Vol. 31. – P. 3–13.
63. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling / D. Diarra [et al] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 156-163.
64. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis / Sundström B. [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 1. – P. 71-77.
65. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial / I.H. Song [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 1290–1297.
66. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease / Perez Alamino R. [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38(8). – P. 1656-1660.
67. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon Gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies / J.D. Caucete [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59(4). – P. 263-268.
68. Dinarello, C. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 antagonist / C. Dinarello // *Rev. Immunol.* – 1998. - Vol. 16. – P. 457-499.
69. Dinarello, C. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 91-103.
70. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers  $\alpha$ -defensin production / A. Chaifour [et al] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P. 1778-1783.

71. Discovery of T Cell Receptor  $\beta$  Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis / M. Faham [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69(4). – P. 774-784.
72. Dougados, M. Spondyloarthritis / M. Dougados, D. Baeten // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2127–2137.
73. Drug insight: anti-tumor-necrosis-factor therapy for ankylosing spondylitis / C. Henderson [et al] // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 44-49.
74. Ebringer, R Spondyloarthritis and postinfections syndromes / R. Ebringer // *Rheumatol. & Rehabilit.* – 1979. – Vol. 18. – P. 218-226.
75. Ebringer, R Spondyloarthritis and postinfections syndromes / R. Effect of cytokines on invasion and survival of *Yersinia* in primary human fibroblasts / H. Huppertz [et al] // *Med. Microbiol. Immunol (Berl).* – 1999. – 187(3).-P. 157-164.
76. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. Van der Heijde [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2136-2146.
77. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A. Papp [et al] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1675– 1684.
78. Elevated levels of synovial fluid antibodies reactive with the small proteoglycans biglycan and decorin in patients with rheumatoid arthritis or other joint diseases / A. Polgar [et al] // *Rheumatology (Oxford).* - 2003. - Vol. 42. - P. 522-527.
79. Enhanced intracellular replication of *Salmonella enteritidis* in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27 / M.A. Penttinen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2255–2263.

80. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin / M. Ishijima [et al] // *J. Exp. Med.* – 2001. - Vol. 193. - P. 399 – 404.
81. Enthesitis in spondyloarthropathy / D. McGonagle [et al] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1080-1086.
82. Et al CD27+ memory and CD 27- effector CD8+ T cells are responsible for a decreased production of proinflammatory cytokines in HLA B27-positive subjects / S. Kohler [et al] // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2005. – Vol. 23. – P. 840-846.
83. Experimental entotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways / S. J. van Deventer [et al] // *Blood.* – 1990. – Vol. 76. – P. 2520-2526.
84. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/ MadCAM-1 b OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease // H.S. Souza [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 856-863.
85. Feltkamp, T.E.W. The pathogenetic role of HLA-B27 / T.E. Feltkamp // *Scan. J. Rheum.* – 1990. – Vol. 1. – P. 87.
86. Ferrara, N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *J. Mol. Med.* – 1999. – Vol. 77. – P. 527-543.
87. Francois, R. The sacroiliac joint in ankylosing spondylitis / R. Francois, L. Gardner, Bywaters E.G.L. // *Rheumatology in Europe.* – 1995. – Vol. 24. – P. 87.
88. Francois, R.J. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides / R.J. Francois, J. Braun, M.A. Khan // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 13(4). – P. 255-264.
89. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / Vavricka S.R. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106(1). – P. 110-119.

90. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER / R.A. Colbert [et al] // *Immunol. Rev.* 2010. – Vol. 233. – P. 181–202.
91. Functional defects in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory cells in ankylosing spondylitis / H. Guo [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 30. – P. 375–379.
92. Gao, J. The morphology of ligament insertions after failure at low strain velocity: an evolution of ligament entheses in the rabbit knee / J. Gao, T. Rasanen, K. Messner // *J. Anat.* – 1996. – Vol. 189. – P. 127–133.
93. Genotype and haplotype analysis of killer cell immunoglobulin-like receptors in ankylosing spondylitis / B.C. Zhang [et al] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 89(2). – P. 91–95.
94. George, P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation / P. George, P. Chrousos // *The New England Journal of Medicine.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1351–1362.
95. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn’s disease / D. Roggenbuck [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 60. – p. 187–208.
96. Greatly Accelerated Lymphadenopathy and Autoimmune Disease in *Ipr* Mice Lacking Tumor Necrosis Factor Receptor I / C. K. Zhou [et al] // *The Journal of Immunology.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2661–2665.
97. Gut inflammation and spondyloarthropathies / F. De Keyser [et al] // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2002. – Vol. 4. – P. 525–532.
98. Gut mucosal T cell lines from ankylosing spondylitis patients are enriched with alphaEbeta7 integrin / N. Van Damme [et al] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19(6). – P. 681–687.
99. Harper, J. Cartilage to bone – angiogenesis leads to way / J. Harper, M. Klagsbrun // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 617–618.
100. Henderson, C, Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis / C. Henderson, R. Goldbach-Mansky // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 567–578.

101. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy / M. Leirisalo-Repo [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 23-31.
102. High levels of antipeptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegative arthritides / M.U. Rahman [et al] // *J. Rheumatol.* - 1990. - Vol. 17. - P. 621-625.
103. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondyloarthropathies / M. Drouart [et al] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 132(1). – P. 158-162.
104. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ih-like receptors / S. Kollnberger[et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 1699-1710.
105. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats / M.L.DeLay [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P. 2633 –2643.
106. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response / M.J. Turner [et al] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 2438– 2448.
107. HLA-B27 and human  $\beta$ 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats // P. Lin [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 20. – P. 105-108.
108. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: Potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis / M. Kuhne [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(6). – P. 1635-1646.
109. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis / E. Hermann [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 646–650.

110. Hoffman, I.E. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis / I.E. Hoffman, P. Demetter, M. Peeters//Ann. Rheum. Dis.-2003.-Vol.62.-P.455-459.
111. Identification of cytokines that might enhance the promoter activity of Hla B27 / L. Zhao [et al] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35(5). – P. 738-740.
112. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci / A. Cortes [et al] // Nat. Genet. - 2013. – Vol. 45. – P. 730–738.
113. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\gamma$ + CD3+CD4–CD8– enthesal resident T cells / J.P. Sherlock [et al.] // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 1069–1076.
114. Ileocolonoscopy and histological studies in Korean patients with ankylosing spondylitis / Y.H. Lee [et al] // Scand. J. Rheum. – 1997. – Vol. 26. – P. 473-476.
115. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumor necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases / R. Francois [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65(6). – P. 713-720.
116. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis / L. Laloux [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 316-321.
117. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies / D. Kontoyiannis [et al.] // Immunity. – 1999. – Vol. 10. – P. 387-398.
118. Inal, E.E. Association of GSTM1, GSTT1, GSTP-1-ILE105VAL and ACE I/D polymorphism with ankylosing spondylitis / E.E. Inal // Rheumatol. Int. – 2015. – Vol. 162. – P. 112-118.

119. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris / E. Lee [et al] // *J. Exp. Med.* - 2004. – Vol. 199. – P. 125-130.
120. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis / Z.X. Yang [et al] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 149(1). – P. 48-55.
121. Increased IL-4+CD8+ T cells in peripheral blood and autoreactive CD8+T cell lines of patients with inflammatory arthritis / H.J. Baek [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 6. – P. 897-900.
122. Increased number of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegativespondyloarthritides / C. Jandus [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 2307-2317.
123. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis / Y. Mei [et al] // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30. – P. 269–273.
124. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab / S. Visvanathan [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67(4). – P. 511-517.
125. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study / Matthew L. Mundswiler [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Vol. 11. – P. R17.
126. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA / H.P. Torok [et al.] // *Digestion*. – 2004. – Vol. 70. – P. 49-54.
127. Influence of VEGF gene polymorphisms on the severity of ankylosing spondylitis / J.S. Seo [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44 (10). – P. 1299-1302.
128. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system / D.J. Cua . [et al] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 479–489.

129. Interferon- $\gamma$  regulates susceptibility to collagen-induced arthritis through suppression of interleukin-17 / C.Q. Chu [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1145–1151.
130. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis / K. Asadullah [et al] // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* - 2004. – Vol. 3. – P. 185-192.
131. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 / S. Aggarwal [et al] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 1910–1914.
132. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain / D.J. Cua [et al] // *Nature.* – 2003. – Vol. 421. – P. 744–748.
133. Interleukin-23-dependent  $\gamma/\delta$  T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice / A. Reinhardt [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* - 2016. – Vol. 68(10). – P. 2476-2486.
134. Intracellular cytokine patterns in Behchet's disease in comparison to ankylosing spondylitis – influence of treatment with interferon-alpha 2a / M. Amberger [et al] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 25(4). – P. 52-57.
135. Intracytoplasmic cytokine expression and T cell subset distribution in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis / S. Szanto [et al] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35(12). – P. 2372-2375.
136. Iwasaki, A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2004. - Vol. 5. – P. 987-995.
137. Joo, Y.B. Bone morphogenetic protein 6 polymorphism are associated with radiographic progression in ankylosing spondylitis / Y.B. Joo // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(8). – P. 228-233.
138. Kadi A., Cosstantino F., Izac B. Brief report: The IL23R nonsynonymous polymorphism rs11209026 is associated with radiographic

- sacroiliitis in spondyloarthritis // *Arthritis Rheum.* - 2013. – Vol. 65. – P. 2655–2660.
139. Keidel, S. ERAP1 and ankylosing spondylitis / S. Keidel // *Curr. Opin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25(1). – P. 97-102.
140. Khan, M.A. HLA-B27 and susceptibility to spondyloarthropathy / M.A. Khan // *Scand. J. Rheum.* – 2002. – Vol. 39(117). – P. 113-117.
141. Kim, H.R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappa B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / H.R. Kim, H.Y. Kim // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. - Vol. 45(10). – P. 1197-1200.
142. Kollnberger S., Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2009. – Vol. 649. – P. 277– 285.
143. Laitio P, Virtala M, Salmi M, et al. HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells / P. Laitio [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 1331– 1338.
144. Lapadula, G. Antibacterial antibody pattern in seronegative spondyloarthritis / G. Lapadula, M. Covelli, R. Numo // *Clin. &Exp. Rheum.* – 1988. – Vol. 6. – P. 385-390.
145. Li, H. Association of genetic variation of ETA SF15 with acute anterior uveitis in Chinese han / H. Li // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56(8). – P. 4605-4610.
146. Li, J. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris / J. Li, D. Li, Z. Tan // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* - 2004. – Vol. 24. – P. 294-296.
147. Lin Z., Bei J.X., Shen M. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis // *Nat. Genet.* - 2011. – Vol. 44. – P. 73–77.

148. Locht, H., Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis / H. Locht, T. Skogh, E. Kihlstrom//Ann. Rheum. Dis.-2004.-Vol.44.-P.1361-3136.
149. Lopez de Castro, J.A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies / J.A. Lopez de Castro // Immunol. Lett. – 2007. – Vol. 108(1). – P. 27-33.
150. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis / J. Braun [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 2039-2044.
151. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis / D. Lamarque [et al] // J. Rheumatol. - 2003. – Vol. 30(11). – P. 2428-2436.
152. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P. et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankyloses in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 66(11). – P. 2958-2967.
153. Manolagas, S.C. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis /S.C. Manolagas, R.L. Jilka // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 305-311.
154. McGonagle, D. A proposed classification of the immunological diseases / D. McGonagle, M.F. McDermott // PLoS. Med. – 2006. – Vol. 3. – P. 297-232.
155. Mear, J.P. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies / J.P. Mear // J. Immun. – 1999. - Vol. 163. – P. 6665-6670.

156. Meng, Q. Association between PTPN22 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility / Q. Meng // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8(1). – P. 933-937.
157. Merino E., Galocha B., Vazquez M.N. Disparate folding and stability of the ankylosing spondylitis-associated HLA-B1403 and B2705 proteins // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 3693–3704.
158. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases / M. Armaka [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205[et al.] // – P. 331-337.
159. Mette, D. Human innate lymphoid cells / D. Mette // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – P. 700-709.
160. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model / L. Van Praet [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 414-417.
161. Mielants, H Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: pathogenic aspects and therapeutic consequences / H. Mielants, E. Veys // Ghent: Ghent University, 1988.
162. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins / M. Ramos [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 37573-37581.
163. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumor necrosis factor inhibitor / P. Machado [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1277-1282.
164. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future / Van Praet L. [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2011. – Vol. 13(5). – P. 409-415.
165. Na, K.S. Biomarkers in spondyloarthritis / K.S. Na, T.H. Kim, R.D. Inman // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006. – Vol. 8(4). – P. 283-286.

166. Novel detection of in vivo HLA-B27 conformations correlates with ankylosing spondylitis association / H. Fussel [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2008. - Vol. 58(11). – P. 3419-3424.
167. Osteopontin might be involved in bone remodeling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis / S.T. Choi [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. - Vol. 47(12). – P. 1775-1779.
168. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis / F. Ciccia [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(4). – P. 955-965.
169. Paine, A Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis / A. Paine, C.T. Ritchlin // *Curr Opin Rheumatol.* - 2016 – Vol. 28(4) – P.359-67.
170. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions / V. Ranganathan [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1212-1216.
171. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? / C. Ambarus [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 24(4). – P. 351-358.
172. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium / C. Ritchlin [et al] // *J. Rheumatol.* - 1998. – Vol. 25. – P. 1544-1552.
173. Persistence of yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection with or without reactive arthritis / K. Granfors [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 855-862.
174. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / J. Zou [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42(7). – P. 846-855.
175. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis / I. Ghozlani [et al] // *Bone.* – 2009. – Vol. 44(5). – P. 772-776.

176. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study) / O. Palm [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 511-515.
177. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with ankylosing spondylitis / X. Juanola [et al.] // *J. Rheumatol.* - 1995. - Vol. 22. - P. 1891-1893.
178. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease / C. Stolwijk [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27(4). – P. 199-205.
179. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells / P. Jacques [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73(2). – P. 437-445.
180. Przepiera-Bedzak, H. The value of researches, which assess bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis, in detecting osteoporosis / H. Przepiera-Bedzak // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2007. – Vol. 53(3). – P. 39-47.
181. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women / Wen-Qing Li [et al.] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2013. – Vol. 72(7). – P. 1200-1205.
182. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / Gisondi P. [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2010. – Vol. 23(2). – P. 155-159.
183. Quantative analysis of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominante in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging / M. Bollow [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59. – P. 135-140.
184. Rahman, M.U. High levels of antipeptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegativearthritides / M. U. Rahman, S. Ahmed., H.R. ShumacherRahman//*J. Rheumatol.*-1990.-Vol.17.-P.621-625.

185. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis / F. Van Den Bosch [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 755-765.
186. Rashid, T. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella – the evidence / T. Rashid, A. Ebringer // *Clin. Rheumatol.* - 2007. – Vol. 266. – P. 858-864.
187. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate / D. Kane [et al] // *Arthritis Rheum.* - 2004. – Vol. 50. – P. 3286-3295.
188. Regional differences in cell shape and gap junction expression in rat Achilles tendon: relation to fibrocartilage differentiation / J.R. Ralphs [et al] // *J. Anat.* – 1998. – Vol. 193. – P. 215-222.
189. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21 / D. Fina [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1038-1048.
190. Regulatory T cells in ankylosing spondylitis and the response after adalimumab treatment / H.T. Liao [et al.] // *Joint Bone Spine.* - 2015. – Vol. 82(6). – P. 423-427.
191. Reveille J.D., Sims A.M. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci // *Nat. Genet.* - 2010. – Vol. 42. – P. 123–127.
192. Reveille, J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis / J.D. Reveille // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 332-341.
193. Rimbras, M. Bowel lesions in spondyloarthritides // M. Rimbas, M. Marinescu, M.R. Voiosu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47(1). – P. 75-85.
194. Robinson P.C., Brown M.A. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // *Rheum. Dis.Clin. North. Am.* - 2012. – Vol. 38. – P. 539–553.

195. Role of matrix metalloproteinase-3 and magnetic resonance imaging of sacroiliitis in assessing disease activity in ankylosing spondylitis / E. Soliman[et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – p. 1711-1720.
196. Rufai, A. Ultrastructure of fibrocartilages at the insertion of the rat Achilles tendon / A. Rufai, J.R. Ralphs, M. Benjamin // *J. Anat.* – 1996. – Vol. 189. –P. 185-191.
197. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study / W.J. Sandborn [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 203-211.
198. Salmi, M. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD / M. Salmi, S. Jalkanen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 1998. – Vol. 4. – P. 149-156.
199. Salmi, M. Homing of mucosal leukocytes to joints. Distinct endothelial ligands in synovium mediate leukocyte-specific adhesion / M. Salmi, P. Rajala, S. Jalkanen // *Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2165-2172.
200. Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of Klebsiella pneumonia with active ankylosing spondylitis / R.W. Ebringer [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1978. – Vol. 37. – P. 996-998.
201. Serum amyloid A--an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis / U. Lange [et al] // *Rheumatol. Int.* – 2000. – Vol. 19(4). – P. 119-122.
202. Serum amyloid as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis / S.Y. Jung [et al] // *Yonsei. Med.* – 2007. – Vol. 48(2). – P. 218-224.
203. Serum hyaluronic acid levels in patients with ankylosing spondylitis / M.T. Duruoz [et al] // *Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27(5). - P. 621-626.
204. Serum IgA1 and IgA2 subclass antibodies against collagens in patients with ankylosing spondylitis / Y. Tani [et al] // *Scand. J. Rheumatol.* – 1997. - Vol. 26. - P. 380-382.

205. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis / D. Wendling [et al] // *Joint Bone Spine*. – 2007. – Vol. 74. – P. 304–305.
206. Serum IL-4, IL-10 and IL-6 levels in inflammatory arthritis / F.M. Cucittini [et al] // *Rheumatol. Int.* – 1995. – Vol. 14(5). – P. 201-206.
207. Serum levels of IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies / B. Sonel [et al] // *Joint. Bone. Spine*. – 2002. – Vol. 69. – P. 463-467.
208. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondyloarthropathies / E. Toussirot [et al] // *Rheumatol. Int.* – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 175-180.
209. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis / W.P. Maksymowych [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56(6). – P. 1846-1853.
210. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity / C.H. Chen [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2006. – Vol. 45(4). – P. 414-420.
211. Shamji, M.F. The pathogenesis of ankylosing spondylitis / M.F. Shamji, M. Bafaquh, E. Tsai // *Neurosurg. Focus*. – 2008. – Vol. 24(1). – P. 31-34.
212. Shen, H. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / H. Shen, J.C. Goodall, J.S. Hill Gaston // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(6). – P. 1647-1656.
213. Shi, Z. Gene expression profiling analysis of patients with ankylosing spondylitis / Z. Shi // *J. Spinal. Disord. Tech.* – 2015. – Vol. 28(4). – P. 228-232.

214. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study / J. Gratacos [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46(12). – P. 3390-3391.
215. Silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase1 (ERAP1) suppresses free heavy chain expression and Th17 responses in ankylosing spondylitis / L. Chen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75(5). – P. 916-923.
216. Smith, J.A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts / J.A. Smith, E. Marker-Hermann, R.A. Colbert // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 10. – P. 571-591
217. Smith J.A., Colbert R.A. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond // *Arthritis Rheum.* - 2014. – Vol. 66. – P. 231–241.
218. Spadaro, A. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis / A. Sparado, T. Rinaldi, V. Riccieri // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 174-176.
219. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8 / J.D. Taurog [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P. 1977– 1984.
220. Synovial cell production of IL-26 induces bone mineralization in spondyloarthritis / L.D. Heftdal, T. Andersen, D. Jæhger // *J Mol Med (Berl).* – 2017. – Vol. 95(7):779-787.
221. Synovial tissue interleukin 18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis / T. Rooney [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63(11): - P. 1393-1398.
222. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans / R. Duchmann [et al] // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 774-775.
223. Takai A., Inomata H., Arakawa A. Anterior neural development requires Dell1, a matrix-associated protein that attenuates canonical Wnt

- signaling via the Ror2 pathway // *Development*. - 2010. - Vol. 137. - P. 3293-3302.
224. The evolution of spondyloarthropathies in relation of gut histology. III. Relation between gut and joint / H. Mielants et al.] // *J. Rheumatol.* - 1995. - Vol. 22. - P. 2279-2284.
225. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis / W.L. Florens [et al] // *Appl. Clin. Genet.* - 2014. - Vol. 22. - P. 105-11518.
226. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats / J.D. Taurog [et al.] // *J. Exp. Med.* - 1994. - Vol. 180. - P. 2359-2364.
227. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis / N. Haroon [et al] // *Arthritis Rheum.* - 2013. - Vol. 65. - P. 2645-2654.
228. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo / M.J. McGeachy [et al] // *Nat. Immunol.* - 2009. - Vol. 10. - P. 314-324.
229. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis / N. Azuz-Lieberman [et al] // *Int. Immunol.* - 2005. - Vol. 17(7). - P. 837-845.
230. The morphology of ligament insertions after failure at low strain velocity: an evolution of ligament enthuses in the rabbit knee / J. Gao [et al] // *J. Anat.* - 1996. - Vol. 189. - P. 127-133.
231. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis / X. Baraliakos et al. // *Arthritis Res. Ther.* - 2008. - Vol. 10. - P. 104.
232. TNF-alpha enhances estrogen-induced cell proliferation of estrogen-dependent breast tumor cells through a complex containing nuclear factor-kappa B / M.F. Rubio [et al] // *Oncogene*. - 2006. - Vol. 25. - P. 1367-1377.
233. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / P.R. Mangan [et al.] // *Nature*. - 2006. - Vol. 441. - p. 231-234.

234. Treatment of active ankylosingspondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study / I.H. Song [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1108– 1110.
235. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis / F. Ciccia [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74(9). – P. 1739-1747.
236. Uchanska-Ziegler, B. Ankylosing spondylitis: a beta2m-deposition disease? / B. Uchanska-Ziegler, A. Ziegler // *Trends. Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 73-76.
237. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detecting of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients / J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1039-1045.
238. Wendling, D. Serum and synovial fluid levels of p40 IL 12/23 in spondyloarthropathy patients / D. Wendling, J.P. Cedoz, Y. Racadot // *Clin. Rheumatol.* - 2008. – Vol. 10. – P. 112-118.
239. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? / G.L. Burn [et al.] // *FEBS Lett.* – 2011. – Vol. 585(23). – P. 3689-3698.
240. Xu, B. Association between ankylosing spondylitis and the miR-146a and miR-499 polymorphisms / B. Xu // *PLoS One.* – 2015
241. Xu, B. Association between rs 7517847 and rs2201841 polymorphisms in IL-23 receptor gene and risk of ankylosing spondylitis: a meta-analysis / B. Xu // *Peer J.* – 2015. – Vol. 13. – P. 439-442.
242. Xu, D. Complement C5 gene confers risk of acute anterior uveitis / D. Xu // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56(8). – P. 4954-4960.
243. Yildirim Getin, G. The rate and significance of type1/type2 serum amyloid A protein gene polymorphisms in patients with ankylosing

- spondylitis and amyloidosis / G. Yildimir Getin // *Amyloid*. – 2015. – Vol. 51. – P. 451-455.
244. Yiqit, S. The effects of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis / S. Yiqit // *Z. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 74(1). – P. 60-66.
245. Zhang, Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases / Y. Zhang // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 29(3). – P. 631-645.
246. Zhu, J. Matrix metalloproteinase expression in the spondyloarthropathies / J. Zhu, D.T. Yu // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18(4). – P. 364-368.

## ГЛАВА 3

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

### 3.1. Клиническая картина

В современном понимании аксСпА является гетерогенным в клиническом смысле заболеванием.

Самые первые работы, в которых упоминается многоликость АС, были посвящены различиям клинической картины заболевания у HLA-B27-позитивных и негативных пациентов. Обсуждались такие характерные признаки клинической картины АС у HLA-B27-позитивных пациентов, как дебют заболевания в молодом возрасте, высокая активность воспалительного процесса, прогрессирующее поражение позвоночника и КПС, вовлечение в патологический процесс тазобедренных и плечевых суставов, наличие системных проявлений, устойчивые изменения лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка) [17]. Данная категория лиц отличается потребностью в высоких дозах НПВП. Среди пациентов с АС, получающих терапию биологическими агентами, преобладают HLA-B27-позитивные [81], что, вероятно, связано с исходно высокой активностью заболевания.

Существуют некоторые особенности аксСпА при дебюте заболевания в разные возрастные периоды. Так, при возникновении заболевания в молодом возрасте, отличительной особенностью болезни становится более частое поражение периферических суставов [30], энтезов, развитие дактилитов и системных проявлений [53].

Разнообразие клинических проявлений в дебюте аксСпА представляет собой одну из главных причин позднего выявления болезни. Известно, что в среднем диагностика АС запаздывает на 8-10 лет от начала заболевания, что

существенно усугубляет его негативный прогноз. Выделяют следующие варианты начала АС:

1. У 70-75% пациентов с АС заболевание начинается с так называемых воспалительных болей в нижней части спины, характеризующихся прогрессирующим и распространением на вышележащие отделы позвоночника (снизу вверх), а также возникновением болевых ощущений в ягодицах, являющихся признаком сакроилеита. Постепенно присоединяется скованность, наиболее выраженная после периода покоя и уменьшающаяся после физической нагрузки.

2. Заболевание начинается с болей в мышцах.

3. «Неврологический» вариант, при котором возникают «корешковые» боли. Однако это не истинные неврологические боли, и они не сопровождаются другими неврологическими расстройствами (двигательными или чувствительными нарушениями).

4. Заболевание начинается с периферического артрита без типичного поражения позвоночника и крестцово-подвздошных суставов.

5. Заболевание начинается с болей или нестойкого артрита крупных и мелких суставов.

6. Заболевание начинается с разнообразных энтезопатий, возможен вариант с генерализованной энтезопатией.

7. Заболевание начинается с поражения «корневых» суставов – плечевых и тазобедренных. Этот вариант бывает достаточно редко.

8. Примерно у 10% больных возможен вариант начала болезни с воспалительного поражения глаз.

Вариант АС с поражением осевого скелета (позвоночника и КПС) является типичным и наиболее частым.

Основными жалобами пациентов с АС являются воспалительная боль в спине, в ягодицах, утренняя скованность в позвоночнике и ограничение его подвижности, а также жалобы, связанные с наличием периферических энтезитов, артритов, поражением внутренних органов и конституциональные

жалобы (общая слабость, лихорадка, потеря веса, снижение аппетита и другие).

Одним из основных признаков заболевания является сакроилеит [26,68,80], клиническим признаком которого является воспалительная боль в ягодицах, в пояснично-крестцовой области, распространяющаяся по задней поверхности бедер. В начале заболевания эта боль односторонняя и непостоянная. С течением времени возникает постоянная двухсторонняя боль, развивается атрофия ягодичных мышц. Одновременно или чуть позже развития вышеуказанных симптомов возникает и приобретает хронический характер боль в нижней части спины, являющиеся ведущим клиническим признаком АС [77].

Боль в спине связана с развитием спондилита, спондилодисцита и артрита мелких межпозвонковых суставов [28].

Воспалительная боль соответствует следующим критериям [56]:

1. Возраст начала боли менее 40 лет.
2. Продолжительность боли 3 месяца и более.
3. Постепенное начало болевых ощущений.
4. Утренняя скованность, длящаяся не менее 30 минут.
5. Уменьшение боли после физических упражнений и усиление во время сна и отдыха

Боль в нижней части спины считается воспалительной при наличии любых 4 признаков.

При выявлении у пациентов боли в нижней части спины, соответствующей перечисленным критериям, необходимо провести тщательное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование для исключения АС [47,58].

В 2009 году экспертами ASAS модифицированы критерии воспалительной боли в спине [66]:

1. Улучшение самочувствия пациентов после физических упражнений.

2. Боль в ночное время.
3. Внезапное начало.
4. Возраст начала болей до 40 лет.
5. Отсутствие улучшения самочувствия пациентов после отдыха.

При наличии не менее 4 из перечисленных критериев их чувствительность составляет 77%, а специфичность – 91,7%.

Чрезвычайно важным является первичный скрининг всех пациентов с хронической болью в спине, особенно лиц молодого возраста на наличие АС. Для скрининга используются следующие критерии [67]:

1. Клинические признаки воспалительной боли в спине.
2. Позитивность по HLA-B27.
3. Признаки сакроилеита при рентгенографии, КТ или МРТ.

В Германии, проанализировав по перечисленным критериям скрининга 350 пациентов, которые находились под наблюдением врача общей практики или ортопеда с хронической болью в спине, в 45% случаев был установлен диагноз АС, причем у половины из этих пациентов не было выявлено рентгенологических признаков сакроилеита [67].

Боли в позвоночнике являются интенсивными. Они локализованы «внутри позвоночника», имеют навязчивый постоянный характер с наибольшей выраженностью в ночное время и в ранние утренние часы. На ранних стадиях заболевания боль обычно локализуется в нижних отделах позвоночника, в дальнейшем распространяется в восходящем направлении.

Вот как описывал свою боль в позвоночнике знаменитый «бехтеревский» пациент – чешский писатель Карел Чапек: *«Сидит она где-то в позвонках и иногда вызывает страшную боль, она требует огромного терпения, но мы уже привыкли друг к другу и выдерживаем друг друга вполне сносно. Я научился считаться со своей болезнью, словно с частью своего тела, иногда бывает хуже, но бывают и дни, когда нам хорошо вместе...».*

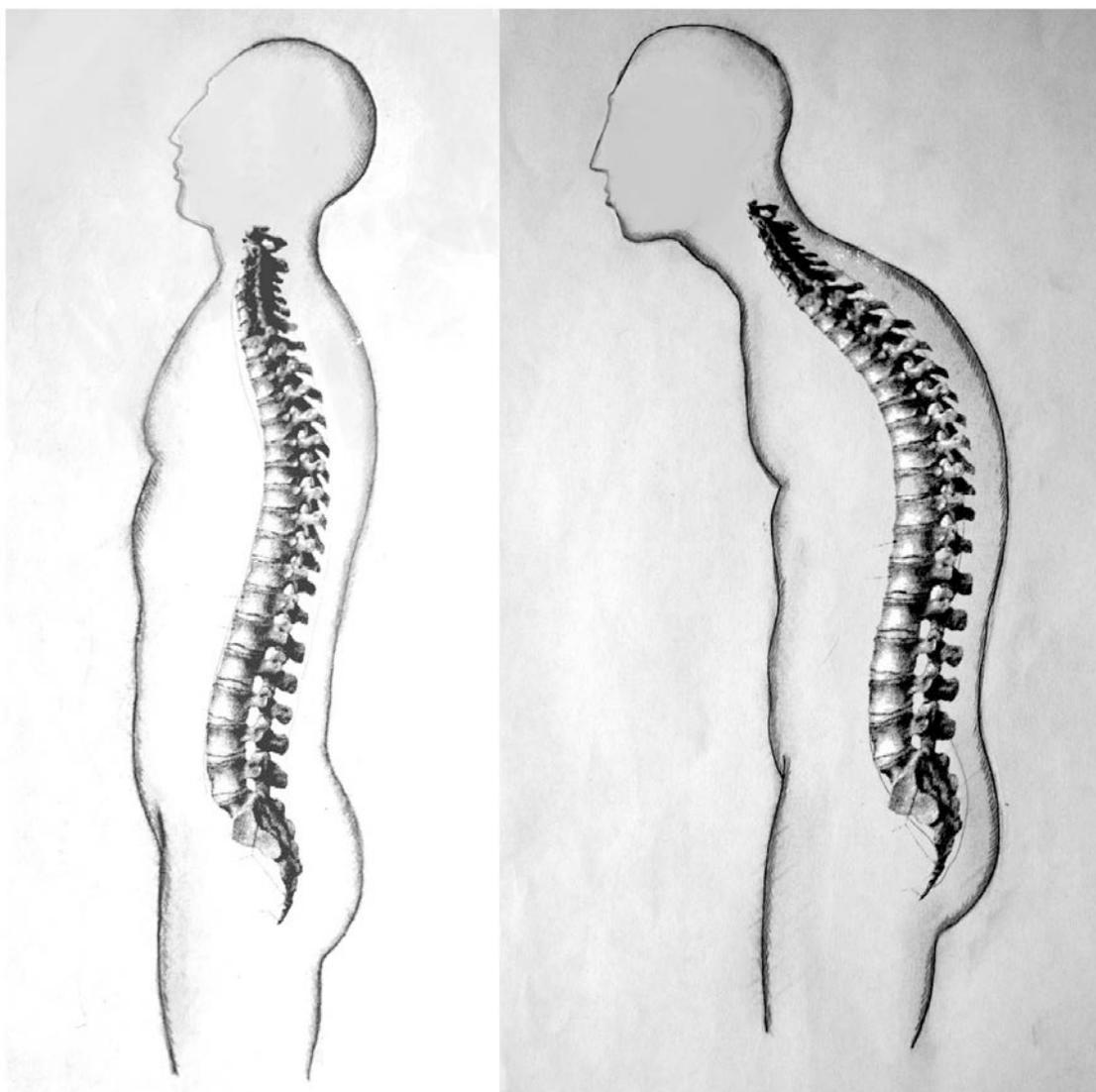
При поражении грудного отдела позвоночника возникает боль, иррадиирующая по ходу ребер, что вызывает ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки. Деструктивные процессы и синдесмофитоз обуславливают постоянный характер боли и ее усиление при физической активности, кашле, глубоком вдохе. Больной пытается избегать малейших движений, связанных с межпозвонковыми и реберно-позвонковыми сочленениями. Постепенно, с развитием анкилозов и межпозвонковых синдесмофитов, повороты, сгибание и разгибание позвоночника, становятся невозможными даже при устранении болевого фактора медикаментозными средствами.

При поражении шейного отдела позвоночника, наряду с болевым синдромом, возникает значительное ограничение подвижности вплоть до полной обездвиженности головы. Ограничение подвижности позвоночника, вызванное анатомическими изменениями в его структурах, усиливается вторичным мышечным спазмом. Возможно сдавление позвоночных артерий, в этом случае возникает синдром вертебробазилярной недостаточности. Больных беспокоит головная боль, сопровождающаяся тошнотой, головокружением.

Типичным признаком АС является напряжение прямых мышц спины. Возникает симптом «тетивы» - отсутствие расслабления прямых мышц спины на стороне сгибания при наклоне туловища во фронтальной плоскости.

Постепенно развивается типичное для больного АС изменение осанки, инициирующим фактором которого является воспалительный процесс в крестцово-подвздошных сочленениях. Прогрессирование болезни приводит к исчезновению физиологических изгибов позвоночника, формируется поза «просителя» - исчезновение поясничного лордоза, выраженный грудной кифоз и шейный гиперлордоз.

Схематическое изображение нормальной осанки и изменения осанки при АС представлено на рисунке 9.



1

2

1 – нормальная осанка, 2 – изменение осанки при анкилозирующем спондилите («поза просящего»)

**Рисунок 9 – Осанка у здорового человека и у пациента с анкилозирующим спондилитом**

Для пациентов с АС характерно отсутствие наклона таза при движении, характерное для здорового человека. Больные стараются держать таз вертикально. При движении тазобедренные суставы минимально участвуют в движении.

Исчезновение нормальных изгибов позвоночника, а также вертикальное положение таза и поясничного отдела позвоночника приводит к смещению центра тяжести туловища в точку, расположенную перед корпусом. Вследствие того, что тело наклоняется вперед, пациент начинает сгибать колени, в дальнейшем это положение становится фиксированным.

Пациенты с АС обычно передвигаются маленькими шажками, размахивая руками при ходьбе.

Следующим клиническим вариантом заболевания с нашей точки зрения является вариант АС с поражением периферических суставов. Его, прежде всего, необходимо разделить на АС с одновременным поражением осевого скелета и периферических суставов (оба компонента присутствуют в той или иной степени) и вариант с преимущественным поражением периферических суставов. Под термином периферические суставы мы имеем ввиду суставы, расположенные ниже «корневых» суставов – плевых и тазобедренных, которые при этом варианте не вовлекаются в процесс или вовлекаются в значительно меньшей степени, чем периферические суставы.

Поражение периферических суставов - характерный признак АС, встречающийся как минимум у трети пациентов. Согласно данным литературы периферический артрит выявляется у 58–72% больных АС, чаще в виде олигоартрита суставов нижних конечностей [88].

Действительно, для периферического артрита при АС типичен ассиметричный характер суставного синдрома с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Частота и выраженность воспалительного процесса в суставах варьирует. Возможно развитие артрита по типу моно - или олигоартрита или подобно ревматоидному артриту с поражением мелких суставов кистей и стоп.

В некоторых случаях поражаются височно-нижнечелюстные сочленения [54], вызывая у больных затруднения в пережевывании пищи. При тяжелых вариантах поражения височно-нижнечелюстных суставов возможны существенные ограничения их функции, что приводит, в частности, к невозможности выполнения необходимых стоматологических манипуляций.

Изменения в периферических суставах чаще всего сводятся к умеренно выраженному остеопорозу, сужению суставных щелей, пролиферативным изменениям костей, образованию неглубоких костных эрозий, изменению периартикулярных тканей. Синовит развивается редко, носит вторичный характер по отношению к остеоитам и энтезитам и не является характерным признаком АС. Рецидивирующий синовит у пациента с АС должен стать поводом для углубленной и динамической дифференциальной диагностики АС, прежде всего с реактивным артритом и ревматоидным артритом. У большинства больных периферический артрит угасает спонтанно или под влиянием противовоспалительной терапии, он обычно не приводит к грубым деформациям суставов, однако у некоторых пациентов возникает эрозивный процесс, заканчивающийся анкилозированием суставов.

В литературе имеются разногласия по вопросу влияния периферического артрита на тяжесть АС в целом. По мнению некоторых исследователей [35.] пациенты с периферическим артритом имеют более «мягкие» симптомы поражения позвоночника. В частности, значение теста Шобера и дыхательной экскурсии у пациентов с АС оказывается больше при наличии периферического артрита, а полный анкилоз КПС, квадратизация позвонков и наличие синдесмофитов при рентгенологическом исследовании у таких пациентов встречались гораздо реже, чем у пациентов без периферического артрита.

В то же время ряд исследователей утверждает [12,14], что у больных с периферическим суставным синдромом достоверно чаще встречаются

энтезиты, повышение СОЭ, отмечается более тяжелое поражение позвоночника.

В исследовании российских ревматологов [9] у пациентов с периферическим артритом были выявлены достоверно более высокие значения СОЭ, BASDAI и ASDAS по сравнению с изолированным аксиальным поражением. Также при периферическом артрите имели место достоверно более выраженные функциональные нарушения по BASFI, чем у пациентов с аксиальным процессом. Кроме того, в группе лиц с периферическим артритом чаще встречалось поражение энтезисов и тазобедренных суставов. Напротив, по частоте таких внескелетных проявлений, как увеит, кардит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, сравниваемые группы пациентов с периферическим артритом и аксиальным поражением практически не различались. Аортит же встречался значительно чаще при поражении осевого скелета [9].

У пациентов с периферическим артритом при подсчете индекса BASDAI его значения получаются выше, чем у лиц с изолированным аксиальным поражением. С одной стороны, можно думать действительно о более высоком уровне активности АС при поражении периферических суставов по сравнению с изолированным аксиальным процессом. С другой стороны, периферический артрит автоматически повышает значение BASDAI, так как степень вовлеченности периферических суставов оценивается в опроснике как отдельный пункт. Интересен факт отсутствия различий при оценке активности изолированного аксиального АС по miniBASDAI, в котором отсутствует оценка периферических суставов, и с использованием обычного BASDAI [38]. Все вышесказанное подчеркивает условность использования индекса BASDAI как универсального средства оценки активности АС.

С наших позиций, периферический артрит в целом отягощает течение АС. Во-первых, поражение периферических суставов само по себе является дополнительным важным клиническим проявлением воспаления,

ухудшающим самочувствие и состояние пациентов, в той или иной степени ограничивающим их функциональную активность и качество жизни. Во-вторых, периферический артрит предполагает использование для лечения АС традиционных синтетических средств базисной терапии и/или глюкокортикостероидов, которые, с одной стороны, не всегда эффективно купируют суставной синдром, в другой стороны, имеют широкий спектр нежелательных явлений.

Таким образом, аксСпа с периферическим артритом должен рассматриваться как самостоятельная клиническая форма заболевания, а пациенты с АС при наличии периферического артрита, несомненно, заслуживают особого внимания.

В свою очередь периферический суставной синдром, по нашему мнению, бывает в виде двух наиболее часто встречающихся вариантов. Первый вариант – это поражение крупных суставов с рецидивирующими синовитами. Второй вариант – преимущественное поражение мелких суставов с минимальными проявлениями синовитов.

Особый вариант периферического артрита представляют собой дактилиты. Дактилиты («сосискообразные» пальцы) не так характерны для АС, как для псориатического артрита и реактивного артрита. Однако ввиду особенностей, в частности, ответа на патогенетическую терапию, эта категория пациентов, на наш взгляд заслуживает быть выделенной как самостоятельная клиническая форма заболевания.

Следующий вариант аксСпА – заболевание с поражением корневых суставов (плечевых и тазобедренных), встречается примерно у 30-40% пациентов, обычно имеет ассиметричный характер.

Патология плечевого сустава представляет собой, как правило, энтезопатию, не сопровождающуюся значительным нарушением функции, хорошо поддающуюся терапии, в частности, локальной.

Поражение тазобедренных суставов при аксСпА занимает особое место в клинической картине болезни. Оно справедливо рассматривается отдельно от патологии других суставов конечностей

Поражение тазобедренных суставов при аксСпа является одним из факторов неблагоприятного прогноза, значительно снижающим качество жизни, ухудшающим функциональный статус и требующим более активного лечения. Тазобедренный сустав вовлекается в процесс у 24–36% больных АС, причем у 5–7% из них оно обуславливает необходимость тотального эндопротезирования. Кокситы часто наблюдаются у детей и подростков, а также у молодых мужчин. [14].

В российском исследовании [9] более чем у половины больных отмечались клинические признаки поражения тазобедренных суставов, причем в 43% случаев наблюдался двусторонний коксит. Периферический артрит и энтезиты у пациентов с кокситами встречались достоверно чаще, чем без поражения тазобедренного сустава. Логично, что пациенты, имевшие такое тяжелое проявление АС, как коксит, демонстрировали достоверно более высокую активность заболевания по BASDAI, чем пациенты без коксита. В то же время значения СОЭ и СРБ у больных с поражением и без поражения тазобедренных суставов не различались [9].

Прогностически особо неблагоприятным является коксит, который развивается в первые 10 лет заболевания и носит двухсторонний характер.

Согласно данным литературы у пациентов с поражением периферических суставов коксит встречается достоверно чаще, чем у лиц с аксиальным вариантом АС. Пациенты с вовлечением в процесс тазобедренных суставов имеют достоверно более высокие значения BASFI [82].

Кроме коксита рассматриваются такие факторы неблагоприятного прогноза, как начало заболевания до 16 лет, раннее ограничение подвижности позвоночника, высокие лабораторные показатели активности заболевания (повышение СОЭ >30 мм/ч), периферический артрит, дактилит,

низкая эффективность терапии НПВП. При выявлении коксита или наличии любых трех других неблагоприятных факторов повышается вероятность быстро прогрессирующего течения заболевания [73].

Клиническими признаками коксита является боль воспалительного характера, иррадиирующая в паховую область, бедро или непораженный коленный сустав, ее иногда трудно отличить от боли при сакроилеите. Характерные рентгенологические признаки поражения тазобедренного сустава у пациентов с аксСпА возникают, как правило, через 5-7 после возникновения боли, что затрудняет своевременную верификацию диагноза. Прогрессирование коксита приводит к существенному ограничению подвижности тазобедренного сустава, нарушению ротации и отведения, формированию сгибательной контрактуры сустава. У пациентов с кокситом формируется утиная походка.

Быстро прогрессирующий артрит тазобедренных суставов приводит к ранней инвалидизации больных. При динамическом наблюдении за больными установлено отсутствие связи между клиническими и рентгенологическими признаками коксита. При уменьшении боли в тазобедренном суставе возможно неуклонное прогрессирование структурных изменений.

При поражении тазобедренного сустава преобладает капсулит, а не синовит. Этим объясняется то, что у больных с выраженными болями и ограничением подвижности тазобедренных суставов не выявляются значительные рентгенологические изменения, такие как деструкция головки или сужение суставной щели. При сонографии выявляется только отек внутрисуставной связки и синовиальной сумки. Иногда выявляются участки обызвествления суставной капсулы, остеофиты.

На наш взгляд, пациенты с кокситами в рамках аксСпА представляют собой особую группу и должны рассматриваться с позиций высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, что диктует необходимость ранней

агрессивной тактики терапии, прежде всего, с использованием генно-инженерных лекарственных средств.

Большой вклад в клиническую картину АС вносит поражение энтезиальных структур. Клинические признаки энтезопатий имеются примерно у 10-60% пациентов с аксСпА [31]. Поражение энтезов наиболее характерно для ювенильных вариантов заболевания [32].

Клиническими признаками энтезитов является спонтанная боль, боль при определенном движении, локальная болезненность при пальпации, припухлость в области прикрепления связок.

Несмотря на значимость энтезопатического синдрома, сложно выделить группу пациентов с доминирующими в клинической картине энтезопатиями. Они сопровождают как осевые поражения, так и варианты с периферическим артритом, в том числе с поражением «корневых» суставов.

АС с системными проявлениями также представляет собой самостоятельную клиническую форму заболевания. Системные проявления разнообразны, все они отягощают течение заболевания и усугубляют прогноз.

Общеконституциональные симптомы при АС, в частности, быстрая утомляемость и общая слабость наблюдаются почти у всех пациентов с АС [48]. Выявлена связь между наличием общей слабости и индексом BASFI, интенсивностью боли в позвоночнике, показателем теста Шобера, расстоянием «затылок-стена», уровнем СОЭ и гемоглобина.

Общая слабость рассматривается как важный симптом АС и наблюдается чаще у пациентов с тяжелым течением и высокой активностью заболевания. Слабость и утомляемость усугубляют нарушения функционального и психологического статуса пациентов, приводят к развитию депрессии [25].

Общеконституциональные симптомы, однако, не могут быть ведущими в клинической картине аксСпА, соответственно на основе данного признака особую форму АС не выделяют.

У 10-30% пациентов с аксСпА наблюдается поражение глаз (ирит, иридоциклит, передний увеит) [96]. Риск развития увеита при АС составляет примерно 20-40% [19]. Есть наблюдение, что у 30-50% пациентов с острым передним увеитом впоследствии развивается АС [12]. Частота возникновения увеита увеличивается у носителей HLA-B27. Тесная ассоциация АС, острого переднего увеита и антигена гистосовместимости HLA-B27 была выявлена D. Brewerton и соавт. [60] еще в 1974 г. Известно, что пациенты с аксСпА, имевшие хотя бы одну атаку увеита в течение болезни, HLA-B27-позитивны и, возможно, гомозиготны по HLA-B27-антигену [16]. При этом ассоциация острого переднего увеита с АС более тесная, чем с HLA-B27: по данным S. van der Linden и соавт. [57], увеит чаще встречается у больных АС с клинически манифестным заболеванием, чем у B27-позитивных родственников с субклиническим сакроилеитом или без него.

По мнению T. Feltkamp и соавт. [13] в основе развития увеита и артрита при аксСпА лежат общие морфологические признаки передней камеры глаза и сустава.

Несмотря на тесную взаимосвязь аксСпА и увеита, периодически возникает вопрос о нозологической самостоятельности этих заболеваний [13].

Известно, что воспаление глаз у пациентов с аксСпА может протекать независимо от поражения скелета и не всегда коррелирует с тяжестью суставного процесса. Атака увеита может развиваться на фоне стабилизации суставного процесса или задолго до начала АС. Напротив, у пациентов с тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата нередко отмечается единственный эпизод увеита. Косвенным свидетельством в пользу нозологического различия этих заболеваний может служить также разное воздействие ингибиторов ФНО- $\alpha$  на спондилит и увеит при аксСпА: препараты, эффективно влияющие на артрит и спондилит, не всегда улучшают течение увеита, а в отдельных случаях даже вызывают обострение или развитие увеита de novo [44].

Интересные данные, касающиеся взаимоотношения увеита и спондилоартрита, опубликованы J. Kezic и соавт [55]. Исследование проведено на экспериментальной мышинной модели. У иммунизированных животных наряду с артритом и спондилитом развивался увеит. В этом же эксперименте было показано, что Th1-зависимый цитокин интерферон  $\gamma$  выполняет противоположную функцию по отношению к увеиту и артриту: отсутствие этого цитокина существенно ухудшало течение увеита, но при этом уменьшало выраженность артрита и спондилита. Это исследование подтверждает мнение о том, что, несмотря на сочетание увеита и СпА, воспаление в этих структурах опосредуется разными медиаторами

Классические представления об увеите при акСпА характеризуют его как острый односторонний процесс, затрагивающий преимущественно передние отделы глаза (иридоциклит). Одновременное поражение глаз бывает редко, а поочередное, напротив, характерно для акСпА [3].

Изолированное поражение задних отделов глаза (сетчатка, хориоид) не свойственно акСпА, однако в отдельных случаях воспаление, дебютируя как иридоциклит, может охватывать задние отделы глаза, трансформируясь в панувеит [45].

Больные с увеитом предъявляют жалобы на ослабление зрения, непереносимость яркого света. Поражение глаз чаще носит односторонний характер. Характерны рецидивы увеита. В ряде случаев офтальмопатия предшествует поражению позвоночника и периферических суставов.

Увеит при акСпА отличается склонностью к рецидивированию, причем обострения у некоторых пациентов могут возникать несколько раз в год. Однако большинством авторов подчеркивается благоприятный прогноз увеита при акСпА: атаки редко продолжаются более 2–3 недель успешно контролируются местным применением противовоспалительных капель и инъекций и редко приводят к потере зрения [50].

Согласно результатам изучения особенностей увеита у российской когорты пациентов с акСпА в большинстве случаев наблюдался

односторонний иридоциклит (84%), который дебютировал преимущественно в первые 10 лет болезни (84,4%). В 25% случаев увеит протекал с частыми рецидивами: более двух обострений в год и более 10 на протяжении болезни. У 1/3 больных выявлены осложнения со снижением зрения, развитие которых коррелировало с частотой обострений увеита. Авторы приходят к выводу, что увеит значительно утяжеляет течение аксСпА и ухудшает прогноз заболевания, требует своевременной и адекватной терапии [8].

На наш взгляд аксСпА с увеитом является самостоятельной формой аксСпА, а такие пациенты рассматриваются, подобно пациентам с кокситом, должны рассматриваться с позиций высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, что диктует необходимость ранней агрессивной тактики терапии, прежде всего, с использованием генно-инженерных лекарственных средств.

При длительном течении аксСпА, особенно при высокой клинико-лабораторной активности, примерно у 10% пациентов наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы [20]. Преимущественно возникает аортит восходящего отдела аорты, приводящий к развитию дилатации аорты и недостаточности аортального клапана [20].

Впервые недостаточность аортального клапана у молодого мужчины, страдающего СпА, была описана в 1936 году [62]. Недостаточность митрального клапана развивается у больных АС крайне редко и, как правило, связана с дилатацией полости левого желудочка [79]. У больных СпА повышен риск развития инфаркта миокарда [18].

При СпА активно изучается эндотелиальная дисфункция и ее влияние на ремоделирование миокарда. Установлено, что пациенты с признаками эндотелиальной дисфункции достоверно чаще имеют гипертрофию левого желудочка, увеличение массы и конечного диастолического размера левого желудочка по сравнению с теми пациентами, у которых не обнаруживаются признаки дисфункции эндотелия. Выявлена связь между повышением давления в системе легочной артерии, увеличением размеров правого

желудочка и снижением эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с АС. Сниженная эндотелийзависимая вазодилатация является признаком торможения продукции вазодилатирующих факторов, в частности, оксида азота. Дефицит продукции оксида азота у пациентов с АС является важным фактором ремоделирования миокарда (гипертрофии и дилатации желудочков) и развития легочной гипертензии [72].

При СПА, в частности, при аксСПА, кардиоваскулярный риск существенно выше, чем в популяции здоровых лиц аналогичной по полу и возрасту, но ниже, чем у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [52].

Относительный риск развития атеросклеротического процесса у пациентов с аксСПА составляет 1,6, в то время как при РА этот показатель равен 3, а при системной красной волчанке – 6 [91].

При оценке традиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии при аксСПА оказалось, что в когорте пациентов достаточно много курильщиков (около 70%), а у пациентов – курильщиков, имеющих повышенный индекс массы тела, обнаружены высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка, фибриногена и фактора Виллебранда по сравнению с группой пациентов, не имеющих перечисленных факторов риска.

Содержание общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови у пациентов с АС оказался ниже, чем у здоровых лиц. Пульсовое давление у больных АС было повышено.

Выявлена прямая связь между уровнем ИЛ-6 и содержанием фибриногена, а также отрицательная связь между уровнем ИЛ-6 и концентрацией общего холестерина.

Таким образом, для пациентов с АС традиционные факторы риска кардиоваскулярной патологии имеют существенное значение, что, обуславливает необходимость их жесткой коррекции [34].

Кроме традиционных факторов риска в реализации кардиоваскулярной патологии при АС имеет значение воспалительный процесс.

Провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) способны активировать эндотелиальные клетки, стимулировать продукцию молекул адгезии, селектинов, факторов тканевого роста, снижать продукцию NO [11].

При АС возможно развитие легочных осложнений [33]. За счет ограничения дыхательной экскурсии грудной клетки и ее деформации легкие не могут полноценно участвовать в акте дыхания, возникает гиповентиляция и рестриктивная дыхательная недостаточность [46].

Возникающий у некоторых больных медленно прогрессирующий двухсторонний фиброз верхушек легких с образованием в них полостей [33] может осложняться бронхолегочной инфекцией, в том числе туберкулезом [76], проявляющейся субфебрилитетом, малопродуктивным кашлем, умеренным диффузным цианозом. Описаны случаи развития у пациентов легочной аспирации и дисфагии, связанные с остеофитами шейного отдела позвоночника [40].

Вариант АС с поражением кишечника также заслуживает отдельного рассмотрения. Ранее мы обобщили известные на данный момент литературные сведения по поводу взаимосвязи спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника ().

В целом, распространенность СпА, ассоциированных с БК или ЯК, составляет 45,7% и 9,9% соответственно [92]. Субклиническое воспаление кишечника наблюдается у 25-75% пациентов с верифицированным СпА, а 6-13% пациентов имеют явное кишечное воспаление [89,90].

Субклиническое воспаление кишечника присутствует примерно у 2/3 пациентов со СпА. Несмотря на прогресс в понимании взаимосвязи между воспалением в кишечнике и суставах остается еще много нерешенных вопросов [164].

Интересны результаты проспективного наблюдения за пациентами с признаками СпА, которое выявило микроскопическое воспаление кишечника как значимый фактор риска развития АС [90].

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  демонстрируют ожидаемую высокую эффективность в лечении как СпА, так и ВЗК, подтверждая сходство патогенеза данных заболеваний и указывая на возможность единого терапевтического подхода при их сочетании. Но более интересным является вопрос, не являются ли пациенты с АС и воспалительными заболеваниями кишечника той самой когортой, в которой сульфасалазин оказывается эффективным несмотря на изолированное аксиальное поражение? Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Частота поражения почек при аксСпА составляет приблизительно 13-15% [33]. Довольно частым осложнением АС является амилоидоз почек, особенно в случае длительного течения заболевания, отличающегося постоянно высокой активностью. У пациентов могут появиться гипопропротеинемические отеки, обусловленные нефротическим синдромом, возникшим в результате формирования амилоидоза почек. У пациентов с АС может развиваться IgA-нефропатия, а также нефропатия, связанная с длительным приемом различных НПВП.

Вторичный амилоидоз является тяжелым осложнением АС. Субклинический амилоидоз выявляется примерно у 7% больных, страдающих АС не менее 5 лет [74]. При АС амилоидоз носит системный характер, поражаются почки [33], кишечник [86], возможно развитие диффузного легочного амилоидоза [75], амилоидного зоба [15].

Особым вариантом АС является ювенильный процесс, который развивается преимущественно у мальчиков в возрасте старше 8 лет и сопровождается ассиметричным олигоартритом, энтезопатиями (40-50%), острым иридоциклитом. Большинство пациентов с ювенильным АС являются HLA- B27 позитивными. Поражение позвоночника при ювенильном АС характеризуется доброкачественным латентным течением. В клинической картине, как правило, доминирует коксит, сопровождающийся деструкцией и нарушением функции тазобедренных суставов. Характерны артриты коленных и голеностопных суставов.

Имеются некоторые различия клинической картины у мужчин и женщин с аксСпА. В ходе исследования PSOAS (Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis) [21], целью которого было изучение клинических особенностей АС в зависимости от пола, установлено, что течение АС у женщин обычно более доброкачественное, чем у мужчин.

У женщин чаще, чем у мужчин возникает поражение шейного отдела позвоночника, лобкового симфиза, грудинно-ключичных суставов, а также мелких и средних периферических суставов [21], в то время как тазобедренные суставы реже вовлекаются в патологический процесс [37].

Для женщин характерно медленное рентгенологическое прогрессирование спондилита и сакроилеита [22].

Системные проявления, в частности, увеиты, чаще возникают у женщин, чем у мужчин [36].

Однако есть мнение, что достоверных различий клинических проявлений со стороны позвоночника и суставов, а также внескелетных проявлений у мужчин и женщин нет [83].

Установлено, что при одинаковой рентгенологической стадии спондилита и сакроилеита женщины имеют более выраженную функциональную недостаточность, чем мужчины [21].

В то же время согласно данным литературы активность по BASDAI у мужчин и женщин одинаково высокая, а по BASFI женщины имеют лучшие показатели по сравнению с мужчинами [97].

Дебют заболевания у женщин развивается, как правило, в среднем возрасте [65].

Беременность в целом не ухудшает симптомы АС, а обострение заболевания возникает примерно в течение 6 месяцев после родов и продолжается в среднем 2-4 месяца [69].

Результаты дальнейших исследований свидетельствуют об отсутствии изменений в активности аксСпА во время беременности в 31-55%, ухудшении в 24-62% и улучшении самочувствия пациенток – в 20-38%

случаях. Обострения заболевания в течение 6 недель – 6 месяцев после родов послеродовом периоде возникают у 45-92% женщин [70].

Особенности клинической картины АС у женщин можно рассмотреть на следующем клиническом примере.

*Пациентка П., 46 лет, инвалид 2 группы, поступила в ревматологическое отделение с жалобами на общую слабость, боли в шейном и грудном отделе позвоночника, усиливающиеся во время сна и отдыха, отсутствие движений в шейном отделе позвоночника, боли в эпигастрии.*

*Из анамнеза известно, что болеет пациентка с 18 лет, диагноз АС верифицирован через 4 года после развития первых симптомов заболевания. Постоянно принимает НПВП, из которых предпочтение отдает диклофенаку в дозе 100 мг в сутки. В анамнезе жизни острые респираторные заболевания (не чаще 2 раз в год).*

*При осмотре объективно боковое сгибание позвоночника отсутствует, тест Шобера 10+0 см, тест Томайера 45 см, экскурсия грудной клетки 0,5 см, симптом Отта 0 см, расстояние «подбородок – грудина» - 3 см, расстояние «затылок – стена» - 3 см, углы поворота шеи вправо 0°, влево 0°, углы наклона шеи вправо 0°, влево 0°, боль в позвоночнике в ночное время по ВАШ 95 мм, боль в позвоночнике по ВАШ в другое время суток 82 мм, глобальная оценка самочувствия за последнюю неделю по ВАШ 78 мм, длительность скованности в позвоночнике более 2 часов, число энтезопатий 4 из 13, индекс BASDAI 6 баллов, индекс BASRI 9 баллов, индекс BASFI 8,5 баллов.*

*Общий анализ крови: эритроциты  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 116 г/л, лейкоциты  $6,6 \cdot 10^9/л$ , палочкоядерные 5%, сегментоядерные 67%, эозинофилы 3%, лимфоциты 25%, тромбоциты  $371 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 40 мм/ч.*

*Биохимический анализ крови: без патологических изменений.*

*Общий анализ мочи: без патологических изменений.*

*Исследование на ревматоидный фактор – отрицательный результат.*

*Иммунологическое обследование на наличие антигена HLA-B27 – положительный результат.*

*На рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции определяются явления спондилеза, спондилоартроза, облитерация рентгенсуставных щелей межпозвонковых сочленений на уровне С2-С5 и С7-Д1, обызвествление передней продольной связки.*

*На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях суставные щели межпозвонковых сочленений плохо дифференцируются, имеются начальные явления обызвествления связочного аппарата, уплощенный грудной кифоз, сколиоз в грудном и поясничном отделах позвоночника.*

*На рентгенограммах тазобедренных суставов определялись явления двухстороннего коксартроза 2 стадии.*

*При рентгенологическом исследовании крестцово-подвздошных сочленений выявлены изменения, соответствующие двухстороннему сакроилеиту 2 стадии.*

*Диагноз: Анкилозирующий спондилит, HLA-B27 позитивный, активность 3 степени, двухсторонний сакроилеит 2 стадия, спондилит с преимущественным поражением шейного отдела позвоночника 4 стадия, ФН2.*

Данный клинический пример иллюстрирует особенности клинической картины АС у женщин, а именно: преимущественное поражение шейного отдела позвоночника, медленная прогрессия сакроилеита, отсутствие коксита.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что клиническая картина аксСпА чрезвычайно разнообразна. Клинический вариант течения определяет ее прогноз, что диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с разными клиническими вариантами АС.

Нами предпринята попытка проанализировать течение заболевания у пациентов в Республике Беларусь с целью сопоставления полученных данных с литературными сведениями и окончательного деления АС на определенные клинические варианты.

Исследование носит наблюдательный сплошной характер с ретроспективным анализом и основано на однократном сборе сведений во время визита у ревматолога или в период госпитализации в ревматологическое отделение. При обследовании пациенты заполняли специально разработанные карты обследования пациентов с АС, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь [6].

Карта пациента с АС включала поля для записи паспортных и контактных данных пациента, длительности заболевания, указания системных проявлений и коморбидных заболеваний, истории проводимой терапии болезнью-модифицирующими лекарственными средствами, глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами. В карту включены условные схемы-обозначения 44 суставов и 11 энтезисов для подсчета числа болезненных, припухших суставов, числа болезненных энтезисов для подсчета индекса MASES. Также в карте приведены визуальные аналоговые шкалы для определения пациентом выраженности общей и ночной боли в позвоночнике, утренней скованности, боли и припухлости периферических суставов, определения общей активности анкилозирующего спондилита. В карте предусмотрена возможность указания показателей СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), рентгенологической стадии, параметров подвижности позвоночника, а также записи значений интегральных показателей активности заболевания ASDAS28, BASDAI.

Пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия на сбор и обработку персональной клинической информации.

Карты заполняли врачи-ревматологи, имеющий достаточный опыт для оценки клинического состояния пациентов с изучаемой патологией.

Исходя из цели и задач научно-исследовательской работы сформулированы критерии включения, невключения и исключения пациентов в исследование.

Критерии включения для пациентов АС:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;

2. Достоверный диагноз анкилозирующего спондилита, установленный согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации 1984 года (Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A., 1984).

3. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.

Для анализа клинических проявлений выделение критериев невключения и исключения не требовалось, так как целесообразно проанализировать весь спектр манифестаций ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия на сбор и обработку персональной клинической информации.

Активность заболевания оценивали с помощью индекса BASDAI [10], а также с помощью индекса ASDAS-CRP [22]. Функциональный статус пациентов с АС оценивали по индексу BASFI и метрологическому индексу BASMI [41].

Рентгенограммы оценивались независимым рентгенологом. Диагноз коксит устанавливался на основании клинических признаков (боль в проекции сустава, усиливающаяся при движении, ограничение подвижности в тазобедренных суставах, рентгенограмма тазобедренных суставов, у некоторых пациентов была выполнена МРТ тазобедренных суставов).

По данным собранных карт была создана база данных пациентов. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и Medcalc 12.5.0.0 (США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для

описания переменных, которые соответствовали нормальному распределению рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал для среднего значения. Для описания переменных, которые не соответствовали нормальному распределению рассчитывались медиана и доверительный интервал для медианы. Для определения различий между переменными, распределение которых соответствовало нормальному распределению использовался t-критерий. Для определения различий между переменными, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Всего собрано 156 карт пациентов с АС. Среди 11 исключенных (7,05%) у 9 отсутствовали рентгенограммы таза (81,82%), 2 – не соответствовали критериям диагноза АС (18,18%).

Окончательный анализ проводился среди 145 пациентов. Мужчин было 131 (90,34%), женщин 14 (9,66%). Средний возраст пациентов составил  $39,87 \pm 9,82$  лет (95%ДИ: 38,26-41,48). Средний возраст женщин  $38,79 \pm 12,63$  лет (95%ДИ: 31,49-46,08), мужчин –  $39,99 \pm 9,53$  лет (95%ДИ: 38,34-41,63). Достоверных различий по возрасту между пациентами мужского и женского пола не получено ( $p > 0,05$ ).

66 пациентов были жителями столицы (45,21%), жителями областных центров – 46 пациентов (31,72%), остальные 33 пациента (23,07%) проживали в районных центрах или сельской местности. Инвалидность имели лишь 7 пациентов (4,83%) пациентов, из них инвалидность 2 группы имели 4 пациента (2,75%, инвалидность 3 группы – 3 пациента (2,07%). Только 82 пациента (56,55%) регулярно наблюдаются ревматологом, из них 30 человек являются жителями столицы (36,59%), 32 – жителями областных центров (39,02%), и 20 проживают в районных центрах или сельской местности (24,39%).

Средний возраст начала заболевания (первых симптомов) у всех обследованных лиц составил  $30,38 \pm 6,88$  лет (95%ДИ: 29,25-31,51), у мужчин

– 30,08±6,43 лет, у женщин – 33,14 года (95%ДИ: 27,31-38,98). Различия статистически недостоверны ( $p=0,33$ ).

Средний возраст верификации диагноза 36,02±8,59 лет (95%ДИ: 34,62-37,44). Средняя длительность симптомов заболевания 86 месяцев (95%ДИ: 72-120).

HLA-B27 антиген выявлен у 99 пациентов (68,28%), в остальных случаях данный антиген не определялся.

На основании комплексной оценки клинической картины заболевания, анализа медицинской документации пациентов, включая данные лабораторного обследования и визуализации выделены следующие клинические варианты АС:

Вариант АС с изолированным аксиальным поражением (с поражением осевого скелета (позвоночника и КПС)).

Изолированное аксиальное поражение в наблюдаемой нами когорте пациентов имели 75 человек (51,72%), из них 69 пациентов мужского пола (92%), 6 женского (8%). Средний возраст пациентов составил 41,21±10,44 года (95%ДИ: 38,81-43,62). Средний возраст мужчин составил 41,51±10,07 года (95%ДИ: 39,09-43,93), женщин – 37,83±14,83 года (95%ДИ: 22,28-53,39), различия по возрасту между мужчинами и женщинами оказались недостоверны ( $p>0,05$ ). Средний возраст появления первых симптомов заболевания был равен 30,56±6,21 лет (95%ДИ: 29,13-31,99), средний возраст верификации диагноза составил 37,24±8,79 лет (95% ДИ: 35,22-39,26). Средняя длительность заболевания в группе пациентов с изолированным осевым поражением составила 120 месяцев (95%ДИ: 65,67-120). Средний временной диапазон между манифестацией заболевания и верификацией диагноза составил 6,38±6,02 лет (95%ДИ: 5,0-7,78).

HLA-B27 позитивными были 45 пациентов (60%), у остальных пациентов данный антиген не был определен.

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по шкале ВАШ) составил в группе пациентов с изолированным аксиальным поражением

6,95±3,56 (95%ДИ: 6,51-7,38), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равнялась 6,89±1,67 (95%ДИ: 6,51-7,27), средняя величина индекса BASDAI составила 6,27±2,94 (95%ДИ: 5,88-6,66), индекса BASMI - 3,43±1,71 (95%ДИ: 2,71-4,15), индекса BASFI - 4,74±3,23 (95%ДИ: 3,97-5,5), дыхательная экскурсия равнялась 3,65±2,71 см (95%ДИ: 3,0-4,3), счет энтезопатий MASES составил 3,0 (95%ДИ: 2,0-4,0).

По результатам рентгенографии КПС 2-ая стадия сакроилеита выявлена у 25 пациентов (32%), 3-я стадия сакроилеита – у 30 пациентов (40%), 4-я – у 20 пациентов (38%). По данным рентгенографии позвоночника поражение позвоночника 2-ой стадии имели 32 пациента (42,67%), 3-ей стадии – 34 пациента (45,33%), 4-ой стадии – 9 пациентов (12%).

Средний уровень СОЭ в группе с изолированным аксиальным поражением составил 29,26±16,37 мм/ч (95%ДИ: 25,44-33,08), СРБ – 23,66±19,52 мг/л (95% ДИ: 19,10-28,21).

ASDAS СРБ оказался равен 2,24±1,05 (95%ДИ: 1,81-2,67), что соответствует высокому уровню активности.

Системные внескелетные проявления были представлены увеитами у 19 пациентов (25,33%), в одном случае увеит носил рецидивирующий характер, еще один пациент имел в анамнезе конъюнктивит.

Гастропатия (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопического обследования) наблюдалась у 41 пациента (54,66%).

Таким образом, клинический вариант АС с изолированным аксиальным (осевым) поражением, подразумевающий воспаление позвоночника и КПС без вовлечения суставов, чаще встречается у пациентов мужского пола, характеризуется поздней верификацией (в среднем проходит 6,38 года между манифестацией симптомов и верификацией диагноза), высокими уровнями болевых ощущений по мнению пациентов, персистирующей высокой активностью, функциональными нарушениями средней степени выраженности. Стадии сакроилеита и спондилита распределяются среди пациентов достаточно равномерно, что свидетельствует об относительно

благоприятном течении данного клинического варианта в отношении рентгенологической прогрессии заболевания, однако частота 4-ой стадии сакроидеит аи спондилита составляет 38% и 12% соответственно.

Средний уровень индекса BASDAI и индекса ASDAS СРБ соответствуют высокой активности АС.

Распространенность увеитов в данной группе пациентов соответствует литературным данным.

Следующий вариант заболевания – АС с кокситом (поражением тазобедренных суставов).

По данным собственного исследования коксит наблюдался у 42 пациентов, среди всех пациентов частота встречаемости коксита составила 28,97%, среди пациентов с суставным синдромом – в 60% случаев. Коксит диагностирован у 40 мужчин (95,24% от всех пациентов с кокситами) и у 2 женщин (4,76%). Двусторонний коксит наблюдался у 28 пациентов (66,67%). У всех пациентов коксит развился в течение первых 10 лет заболевания.

Наличие изолированного коксита диагностировано у 14 пациентов, среди всех обследованных пациентов частота встречаемости изолированного коксита составила 9,66%, все они были мужчинами. Среди пациентов с суставным синдромом частота изолированного коксита составила 20%. Среди всех пациентов мужского пола частота встречаемости изолированного коксита составила 10,69%.

Комбинированное поражение суставов, включая коксит и гонартрит с рецидивирующими синовитами коленных суставов имели 9 пациентов (6,2%), все пациенты мужского пола (6,87%).

Комбинированное поражение (коксит и поражение мелких периферических суставов) имели 11 пациентов (7,59%), все мужчины (8,39%).

Комбинированное поражение суставов (коксит, гонартрит с рецидивирующими синовитами и артрит мелких суставов) имели 8 пациентов (5,51%), из них было 7 мужчин (5,34%) и 1 женщина (7,14%).

В группе пациентов с кокситом средний возраст пациентов составил  $38,14 \pm 8,29$  (95%ДИ: 35,56-40,73). Средний возраст появления первых симптомов заболевания  $29,43 \pm 7,33$  лет (95%ДИ: 27,15-31,71), средний возраст верификации диагноза  $34,09 \pm 7,83$  лет (95% ДИ: 31,66-36,53). Средняя длительность заболевания в группе составила  $106,97 \pm 71,94$  месяцев (95%ДИ: 84,56-129,39). Средний временной промежуток между манифестацией заболевания и верификацией диагноза в среднем составил  $4,83 \pm 3,22$  года (95%ДИ: 3,84-5,83).

HLA-B27 позитивными были 32 пациента (76,19%), статус остальных неизвестен.

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по ВАШ) составил  $6,97 \pm 2,76$  (95%ДИ: 6,05-7,89), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равнялся  $8,49 \pm 8,46$  (95%ДИ: 5,86-11,13), средняя величина индекса BASDAI была равна  $6,61 \pm 2,35$  (95%ДИ: 5,88-7,34), средний уровень индекса BASMI составил  $6,35 \pm 2,88$  (95%ДИ: 3,09-5,41), индекса BASFI -  $4,65 \pm 3,81$  (95%ДИ: 3,32-5,97), среднее значение дыхательной экскурсии  $4,07 \pm 2,78$  см (95%ДИ: 3,12-5,03), счет энтезопатий MASES был равным  $4,94 \pm 3,23$  (95%ДИ: 3,85-6,04).

По данным рентгенографии КПС 2-ая стадия сакроилеита выявлена у 12 пациентов (35,72%), 3-я стадия сакроилеита присутствовала у 12 пациентов (28,57%), 4-ая – у 15 пациентов (35,71%). По данным рентгенографии позвоночника поражение позвоночника 2-ой стадии имели 17 пациентов (40,48%), 3-ей стадии – 17 пациентов (40,48%), 4-ой стадии – 8 пациентов (19,04%).

Средний уровень СОЭ составил  $33,45 \pm 16,99$  мм/ч (95%ДИ: 28,01-38,89), СРБ –  $30,11 \pm 17,35$  мг/л (95% ДИ: 24,32-35,89).

Системные проявления в виде увеитов были у 11 пациентов (26,19%). Гастропатию (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопии) имели 24 пациента (57,14%).

Эндопротезирование тазобедренных суставов выполнено у 3 пациентов в наблюдаемой группе АС с кокситом (7,14%), в двух случаях – двухстороннее.

Таким образом, в группе пациентов с кокситом большинство заболевших были мужчинами, у женщин коксит развился лишь в 14,3% случаев.

Вариант АС с кокситом характеризуется поздней верификацией (в среднем проходит 4,83 года между манифестацией симптомов и верификацией диагноза, однако данный временной диапазон меньше, чем при изолированном варианте поражения. Вероятно, это связано с целевым обращением к ревматологу в связи с наличием суставного синдрома.

Пациенты с кокситом демонстрировали высокие уровни болевых ощущений по мнению пациентов, заболевание характеризовалось персистирующей высокой активностью, активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) была достоверно выше, чем при изолированном аксиальном поражении.

В российском исследовании [4] пациенты, имевшие коксит, демонстрировали достоверно более высокую активность заболевания по BASDAI, чем пациенты без коксита. В то же время значения СОЭ и СРБ у больных с поражением и без поражения тазобедренных суставов не различались. По нашим наблюдениям средние уровни СОЭ и СРБ у пациентов с кокситом были несколько выше, чем при изолированном аксиальном поражении.

Функциональные нарушения у обследованных нами пациентов с кокситом находились в диапазоне средних значений.

Принимая во внимание количество пациентов, имеющих 3-ю и 4-ую стадию сакроилеита (64,3%) и спондилита (59,5%), можно сделать вывод о быстрой рентгенологической прогрессии заболевания при заинтересованности тазобедренных суставов.

Частота эндопротезирований в наблюдаемой нами группе соответствует литературным данным.

У всех наблюдаемых пациентов коксит развился в течение первых 10 лет болезни, следовательно, согласно литературным данным [5], он носит прогностически особо неблагоприятный характер.

Суммируя вышесказанное, поражение тазобедренных суставов при АС занимает особое место в клинической картине болезни. Оно справедливо рассматривается отдельно от патологии других суставов конечностей.

Поражение тазобедренных суставов при АС является одним из факторов неблагоприятного прогноза, значительно снижающим качество жизни, ухудшающим функциональный статус и требующим более активного лечения.

На наш взгляд, пациенты с кокситами в рамках АС представляют собой особую группу и должны рассматриваться с позиций высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, что диктует необходимость ранней агрессивной тактики терапии, прежде всего, с использованием ГИБП.

Следующим клиническим вариантом заболевания с нашей точки зрения является вариант АС с поражением периферических суставов. Под термином периферические суставы понимают суставы, расположенные ниже «корневых» суставов – плевых и тазобедренных, которые при этом варианте не вовлекаются в процесс или вовлекаются в значительно меньшей степени, чем периферические суставы. В свою очередь периферический суставной синдром, по нашему мнению, бывает в виде двух наиболее часто встречающихся вариантов. Первый вариант – это поражение крупных суставов с рецидивирующими синовитами. Вторым вариантом – преимущественное поражение мелких суставов с минимальными проявлениями синовитов. Мелкими периферическими суставами являются расположенные ниже коленных и локтевых суставов (преимущественно голеностопные и лучезапястные, а также суставы кистей и стоп).

В группе АС с поражением мелких периферических суставов из 19 пациентов средний возраст составил  $39,05 \pm 10,89$  лет (95%ДИ: 33,81-44,29). Мужчин в группе было 14 (73,68%), женщин 5 (26,32%).

Средний возраст мужчин составил  $40,0 \pm 10,99$  лет (95%ДИ: 33,91-46,08), женщин –  $38,57 \pm 12,55$  лет (95%ДИ: 26,96-50,18), различия по возрасту между мужчинами и женщинами недостоверны ( $p > 0,05$ ). Средний возраст появления первых симптомов заболевания  $30,21 \pm 8,26$  лет (95%ДИ: 26,23-34,19), средний возраст верификации диагноза  $33,32 \pm 10,77$  года (95% ДИ: 28,12-38,51). Средняя длительность заболевания в группе составила 72 месяца (95%ДИ: 48,07-176,0). HLA-B27 позитивными были 13 пациентов (68,42%), у остальных пациентов антиген не определялся. Средний временной диапазон между манифестацией клинических проявлений и верификацией диагноза составил  $4,63 \pm 4,11$  года (95%ДИ: 2,65-6,61).

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по шкале ВАШ) составил в группе пациентов с изолированным аксиальным поражением  $6,84 \pm 1,34$  (95%ДИ: 6,19-7,49), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равнялась  $7,0 \pm 1,73$  (95%ДИ: 6,17-7,84), средняя величина индекса BASDAI составила  $6,19 \pm 1,72$  (95%ДИ: 5,36-7,02), индекса BASMI -  $3,22 \pm 1,91$  (95%ДИ: 2,24-4,21), индекса BASFI -  $4,32 \pm 2,63$  (95%ДИ: 3,06-5,59), дыхательная экскурсия равнялась  $3,03 \pm 1,67$  см (95%ДИ: 2,22-3,83), счет энтезопатий MASES составил  $2,95 \pm$  (95%ДИ: 1,84-4,05). ЧБС из 68 равен  $4,47 \pm 3,86$  (95%ДИ: 2,61-6,34), ЧПС из 66 равно  $0,73 \pm 0,3$  (95%ДИ: 0,09-1,38).

Ассиметричный характер артрита присутствовал у 16 из 19 пациентов (84,21%). Преимущественное поражение нижних конечностей наблюдалось у 14 из 19 пациентов (63,91%). Полиартрит выявлен у 3 пациентов из 19 (15,79%), олигоартрит – у 15 пациентов (78,95%) и у одного пациента – моноартрит (5,26%).

По результатам рентгенографии КПС 2-ая стадия сакроилеита выявлена у 8 пациентов (42,11%), 3-я стадия сакроилеита – у 8 пациентов (42,11%), 4-ая – у 3 пациентов (15,78%). По данным рентгенографии

позвоночника поражение позвоночника 2-ой стадии имели 11 пациентов (57,9%), 3-ей стадии – 7 пациентов (36,84%), 4-ой стадии – 1 пациент (5,26%).

Средний уровень СОЭ в группе с изолированным аксиальным поражением составил  $31,16 \pm 15,33$  мм/ч (95%ДИ: 23,77-38,55), СРБ –  $24,89 \pm 17,86$  мг/л (95% ДИ: 16,29-33,5).

ASDAS СРБ оказался равен  $2,75 \pm 0,71$  (95%ДИ: 2,16-3,34), что соответствует высокой активности заболевания.

Системные проявления были представлены увеитами у 4 пациентов (21,05%), в одном случае увеит носил рецидивирующий характер. Один пациент имел рецидивирующий полихондрит с поражением ушных раковин.

Гастропатия (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопического обследования) наблюдалась у 10 пациентов (71,43%).

Анализируя характеристики пациентов с периферическим артритом мелких суставов необходимо отметить, что четверть пациентов составили женщины, что свидетельствует о более частом вовлечении периферических суставов у пациентов женского пола. Средний временной диапазон между манифестацией заболевания и верификацией диагноза в данной группе пациентов самая малая и составляет около 4,63 года, что связано, вероятно, во-первых, с более быстрой обращаемостью пациентов с периферическим артритом к врачу, во-вторых, с более быстрой консультацией ревматолога, в-третьих, с меньшим числом ошибочных диагнозов, что случается при изолированном поражении позвоночника.

В большинстве случаев артрит носил ассиметричный характер и затрагивал суставы нижних конечностей, а также имел характер олигоартрита.

Несмотря на периферический суставной синдром, в данной группе пациентов также достаточно высоки средние уровни болевых ощущений в спине и активности заболевания по мнению пациентов. Средние уровни BASDAI и ASDAS СРБ также соответствуют высокой активности заболевания. В наблюдаемой нами группе пациентов с периферическим

артритом поражение позвоночника не было столь быстро прогрессирующим, как при других вариантах АС со сходной длительностью заболевания.

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что периферический суставной синдром с вовлечением мелких суставов имеет в большинстве случаев характер ассиметричного олигоартрита суставов нижних конечностей и характеризуется персистирующей высокой активностью заболевания.

Таким образом, АС с периферическим артритом должен рассматриваться как самостоятельная клиническая форма заболевания, а пациенты с АС при наличии периферического артрита, несомненно, заслуживают особого внимания.

Следующий клинический вариант – АС с рецидивирующим синовитом крупных суставов. Согласно данным литературы чаще всего в патологический процесс при данном варианте вовлекаются коленные суставы. Изолированное поражение коленных суставов с явлениями рецидивирующих синовитов наблюдалось у 9 пациентов (6,21%), из них было 8 мужчин (88,89%) и 1 женщина (11,11%).

Средний возраст появления первых симптомов заболевания  $33,67 \pm 7,11$  лет (95%ДИ: 28,2-39,13), средний возраст верификации диагноза  $36,56 \pm 7,62$  лет (95% ДИ: 30,7-42,41). Средняя длительность заболевания в группе составила 60 месяцев (95%ДИ: 13,35-114,28).

Средний временной диапазон между клинической манифестацией заболевания и верификацией диагноза составил  $3,0 \pm 2,35$  года (95%ДИ: 1,2-4,8).

HLA-B27 позитивными были все 9 пациентов (100%).

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по шкале ВАШ) составил в группе пациентов с рецидивирующими синовитами коленных суставов  $6,4 \pm 2,29$  (95%ДИ: 4,68-8,21), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равнялась  $7,0 \pm 1,0$  (95%ДИ: 6,23-7,77), средняя величина индекса BASDAI составила  $5,68 \pm 1,46$  (95%ДИ: 4,56-6,8), индекса BASFI -

4,27±2,55 (95%ДИ: 2,31-6,22), дыхательная экскурсия равнялась 4,33±3,64 (95%ДИ: 1,54-7,13), счет энтезопатий MASES составил 2,78±2,17 (95%ДИ: 1,11-4,44). ЧБС из 68 у всех пациентов было 2 (оба коленные сустава), у одного пациента (11,11%) на момент скрининга был односторонний синовит, у одного пациента (11,11%) синовита не было, у 7 пациентов (77,78%) был выявлен двусторонний синовит коленных суставов.

По результатам рентгенографии КПС 2-ая стадия сакроилеита выявлена у 6 пациентов (66,67%), 3-я стадия сакроилеита – у 2 пациентов (33,33%). По данным рентгенографии позвоночника поражение позвоночника 2-ой стадии имели 4 пациента (44,44%), 3-ей стадии – 5 пациентов (55,56%).

Средний уровень СОЭ в группе с рецидивирующими синовитами коленных суставов составил 34,56±23,72 мм/ч (95%ДИ: 16,32-52,79), СРБ – 26,67±25,46 мг/л (95% ДИ: 7,09-26,43).

Увеит был у 1 пациента (11,11%). Гастропатия (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопического обследования) наблюдалась у 6 пациента (66,67%).

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев вариант с рецидивирующим синовитом коленных суставов наблюдался у пациентов мужского пола. Средний временной промежуток между манифестацией болезни и верификацией диагноза составил около 3-х лет, что является самым минимальным из всех аналогичных характеристик в других клинических группах. По-видимому, как и при периферическом артрите, рецидивирующие синовиты коленных суставов являются поводом для более быстрого посещения ревматолога, так как указывает на конкретный профиль специалиста, к которому необходимо обратиться за помощью.

Данная группа пациентов также характеризовалась высокими показателями болевых ощущений и активности заболевания по мнению пациентов. Рентгенологическая прогрессия АС в отношении осевого скелета

не была столь быстрой, как при изолированном аксиальном варианте, так, 4-ая стадия спондилита или сакроилеита не была выявлена ни у одного пациента. Увеит наблюдался лишь у 1 одного пациента в данной группе, что значительно меньше средних показателей, описанных в литературе и наблюдаемых нами при других клинических формах АС.

По нашему мнению, рецидивирующий синовит у пациента с АС должен стать поводом для углубленной и динамической дифференциальной диагностики АС, прежде всего с реактивным артритом и ревматоидным артритом.

Особый вариант периферического артрита представляют собой дактилиты. Данная категория пациентов требует также более тщательной дифференциальной диагностики суставного синдрома. Необходимо обязательное обследование пациентов на наличие триггерной инфекции, прежде всего, урогенитальной. Также у этих пациентов целесообразно обследование кишечника на предмет воспалительных заболеваний.

Ввиду очевидных особенностей, в частности, ответа на патогенетическую терапию, эта категория пациентов, на наш взгляд заслуживает быть выделенной как самостоятельная клиническая форма заболевания. При наблюдении пациентов с АС дактилиты пальцев стоп имелись у 2 из 19 пациентов (10,52%), поражение пальцев кистей не наблюдалось. В связи с немногочисленностью наблюдений и наличием поражения мелких периферических суставов эти пациенты были отнесены в группу АС с поражением мелких периферических суставов.

Большой вклад в клиническую картину АС вносит поражение энтезиальных структур. Клинические признаки энтезопатий имеются примерно у 10-60% пациентов с АС [6]. В нашей когорте энтезопатии имели 78 пациентов (53,79%). Клиническими признаками энтезитов является спонтанная боль, боль при определенном движении, локальная болезненность при пальпации, припухлость в области прикрепления связок.

Несмотря на значимость энтезопатического синдрома, сложно выделить группу пациентов с доминирующими в клинической картине энтезопатиями. Они сопровождают как осевые поражения, так и варианты с периферическим артритом, в том числе с поражением «корневых» суставов.

АС с системными проявлениями также представляет собой самостоятельную клиническую форму заболевания. Системные проявления разнообразны, все они отягощают течение заболевания и усугубляют прогноз.

Общеконституциональные симптомы при АС, в частности, быстрая утомляемость и общая слабость наблюдаются почти у всех пациентов с АС. Общеконституциональные симптомы, однако, не могут быть ведущими в клинической картине АС, соответственно на основе данного признака особую форму АС не выделяют.

По данным литературы у 10-30% пациентов с АС наблюдается поражение глаз (ирит, иридоциклит, передний увеит) [7]. Риск развития увеита при АС составляет примерно 20-40% [13]. Целесообразно выделять особую разновидность заболевания – АС с увеитом.

Наблюдаемая нами группа пациентов с увеитами объединила 37 человек, мужчин 34 (91,89%), женщин – 3 (8,11%). В группе средний возраст пациентов составил  $39,76 \pm 9,74$  (95%ДИ: 35,59-42,91). Средний возраст появления первых симптомов заболевания составил  $30,29 \pm 7,23$  лет (95%ДИ: 27,89-32,71), средний возраст верификации диагноза равнялся  $35,62 \pm 8,59$  лет (95% ДИ: 32,75-38,49). Односторонний увеит имели в анамнезе 35 пациентов (95%), у двух пациентов (5%) поражение глаз было двусторонним. Дебют заболевания с увеита наблюдался у 12 пациентов (32,435), у остальных пациентов увеит развился в течение первых 10 лет болезни.

20 пациентов (54,05%) имели изолированный аксиальный процесс, 12 (32,43%) коксит, 4(10,8%) – рецидивирующие синовиты, 1(2,72%) – периферический артрит.

Средняя длительность заболевания в группе составила 100 месяцев (95%ДИ: 72-120). Средний временной промежуток между манифестацией заболевания и верификацией диагноза составила  $5,35 \pm 3,92$  лет (95%ДИ: 4,05-6,66). Средний промежуток времени от появления увеита до верификации диагноза АС составил  $6,21 \pm 3,16$  года (95%ДИ: 4,98-7,02).

HLA-B27 позитивными были 25 пациентов (67,57%), у остальных антиген не определен.

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по ВАШ) составил 8 (95%ДИ: 7-8), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равняется 7 (95%ДИ: 7-8), средняя величина индекса BASDAI составила  $6,61 \pm 2,11$  (95%ДИ: 5,91-7,32), индекса BASFI –  $5,45 \pm 3,53$  (95%ДИ: 4,26-6,65), средняя дыхательная экскурсия  $3,18 \pm 2,9$  (95%ДИ: 2,19-4,16), счет энтезопатий MASES  $4,36 \pm 3,21$  (95%ДИ: 3,28-5,45).

По данным рентгенографии КПС 2-ой стадии сакроилеита выявлено у 15 пациентов (40,54%), 3-я стадия сакроилеита наблюдалась у 7 пациентов (18,92%) 4-ая – у 15 пациентов (40,54%). По данным рентгенографии позвоночника поражение 2-ой стадии имели 16 пациентов (43,24%), 3-ей стадии – 10 пациентов (27,03%), 4-ой стадии – 11 пациентов (29,73%).

Гастропатию (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопии) имели 15 пациентов (40,54%).

Среднее значение СОЭ составило в данной группе  $32,05 \pm 15,86$  мм/ч (95%ДИ: 26,76-37,34), СРБ –  $28,13 \pm 19,42$  мг/л (95% ДИ: 21,66-34,61).

Таким образом, чаще всего увеит имели пациенты мужского пола. В среднем проходило более 5 лет от появления первых признаков заболевания до верификации диагноза, а у пациентов, у которых увеит был первым признаком заболевания – более 6 лет. Это свидетельствует о позднем направлении к ревматологу пациентов с увеитами. Следует обращать внимание на наличие у пациентов с увеитами суставного синдрома и признаков аксиального поражения.

Активность заболевания у пациентов с увеитами была самой высокой по сравнению с другими клиническими группами. У пациентов наблюдалась быстрая рентгенологическая прогрессия заболевания, 4-ая рентгенологическая стадия заболевания имела место более чем у 40% пациентов при сравнимой с другими группами пациентов средней продолжительности болезни.

Пациенты с увеитами, подобно пациентам с кокситам, должны рассматриваться с позиций высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, что диктует необходимость ранней агрессивной тактики терапии, прежде всего, с использованием ГИБП.

Можно обсуждать такой вариант заболевания как АС с воспалительным поражением кишечника. Ранее мы обобщили известные на данный момент литературные сведения по поводу взаимосвязи спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника [глава 2].

Особую разновидность АС представляет собой женский вариант заболевания. В нашем наблюдении средний возраст женщин составил  $38,79 \pm 12,63$  (95%ДИ: 31,49-46,08). Средний возраст начала заболевания составил  $33,81 \pm 9,66$  (95%ДИ: 28,66-38,97), что достоверно не отличается от данного показателя у мужчин. Изолированное аксиальное поражение имели 6 пациенток (42,86%), шейный отдел позвоночника при этом вовлекался в 66,67% (4 из 6 пациенток), периферический артрит наблюдался у 8 пациенток (57,14%).

HLA-B27 позитивными были 11 пациенток (78,57%), у остальных данный антиген не был определен.

Средний уровень боли в спине (оценка пациентом по шкале ВАШ) составил в группе пациентов с изолированным аксиальным поражением  $4,71 \pm 2,196$  (95%ДИ: 3,44-5,98), активность заболевания (оценка пациентом по ВАШ) равнялась  $5,57 \pm 2,44$  (95%ДИ: 4,16-6,98), средняя величина индекса BASDAI составила  $5,12 \pm 1,67$  (95%ДИ: 4,16-6,08), индекса BASMI  $-2,06 \pm 1,36$  (95%ДИ: 1,87-2,94), индекса BASFI –  $2,09 \pm 1,45$  (95%ДИ: 1,25-2,93),

дыхательная экскурсия равнялась  $5,54 \pm 1,5$  (95%ДИ: 4,67-6,4), счет энтезопатий MASES составил  $0,93 \pm 0,92$  (95%ДИ: 0,39-1,46).

По результатам рентгенографии КПС 2 стадия сакроилеита выявлена у 9 пациенток (64,3%), 3-я стадия сакроилеита – у 5 пациенток (35,7%). По данным рентгенографии позвоночника поражение позвоночника 2 стадии имели 11 пациенток (78,6%), 3 пациентки имели 3 стадию (22,4%).

Средний уровень СОЭ в группе с изолированным аксиальным поражением составил  $30,93 \pm 4,45$  мм/ч (95%ДИ: 22,59-39,27), СРБ –  $24,43 \pm 19,9$  мг/л (95% ДИ: 12,94-38,29).

Системные проявления были представлены увеитами у 3 пациенток (21,43%), в одном случае увеит носил рецидивирующий характер, 2 пациентки имели коксит (14,29%).

Гастропатия (с наличием клинических признаков и по данным эндоскопического обследования) наблюдалась у 5 пациенток (35,71%).

Таким образом, «женский» вариант АС характеризовался более доброкачественным течением заболевания. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекался шейный отдел позвоночника, коксит встречался реже, чем у мужчин.

Рентгенологическая прогрессия заболевания выражена в женской группе незначительно, так, 4-ая стадия сакроилеита и спондилита не была выявлена, а в большинстве случаев имела место 2 стадия (64,3% и 78,6% соответственно).

Средний уровень боли в спине, активности заболевания, показатели индексов BASDAI, BASFI и BASMI были самыми низкими по сравнению с другими группами пациентов.

Распространенность увеитов в данной группе пациентов соответствует литературным данным, кокситы встречались реже, чем у мужчин.

У женщин выявлена небольшая продолжительность терапии НПВП и самая низкая частота гастропатий.

Нуждаемость в терапии ГИБП у женщин была также самая малая по сравнению с другими группами пациентов, что подтверждает более доброкачественно течение заболевания у женщин и лучший ответ на проводимую терапию.

По результатам анализа собственной когорты пациентов предлагается выделять следующие клинические варианты заболевания, которые созвучны данным литературы:

1. АС с изолированным поражением осевого скелета (аксиальный вариант);
2. АС с кокситом;
3. АС с рецидивирующим синовитом коленных суставов;
4. АС с периферическим артритом мелких суставов;
5. АС с увеитом;
6. Женский вариант АС;
7. Ювенильный АС.

Клинический вариант течения болезни определяет ее прогноз, что диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению пациентов с разными клиническими вариантами АС.

В 2015 году в России проведено одномоментное многоцентровое неинтервенционное исследование для уточнения клинической картины АС в реальной клинической практике [4]. Было отмечено, что диагностика АС в настоящее время сильно запаздывает, в среднем на 7,1 года от начала заболевания. Практически у всех пациентов диагноз был поставлен ревматологом. При первых консультациях частота верификации АС составила менее 30% случаев. На консультацию к ревматологу пациенты приходили в среднем через  $70,1 \pm 63,9$  месяцев. Чаще всего первичными диагнозами были остеохондроз и остеоартроз. Из внескелетных проявлений в исследовании были отмечены: увеит (6%), псориаз (3,7%), амилоидоз (1,5%), нарушение ритма сердца (2,5%), аортальный порок сердца (0,2%). Наиболее частыми коморбидными состояниями 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%), туберкулез (1,0%), онкологические заболевания (0,2%), демиелинизирующие заболевания (0,2%). Более чем у половины больных (52%) коморбидности не имелось.

Таким образом, особенности поражения осевого скелета, периферических суставов и энтезов, разнообразие системных проявлений, обусловленные генетическими факторами, возрастом, полом пациентов, коморбидностью, а также проводимые лечебные мероприятия, обеспечивают гетерогенность и динамичность клинической картины аксСпА.

### **3.2. Объективизация клинических симптомов**

При объективном обследовании пациента с аксСпА необходимо определять наличие типичных для этого заболевания симптомов, возникающих при поражении осевого скелета.

- О поражении крестцово-подвздошных суставов (сакроилеите) свидетельствуют следующие симптомы:

1. симптом Кушелевского (I): возникновение боли в области крестца при симметричном надавливании на передние верхние ости подвздошных костей в положении больного лежа на спине;

2. симптом Кушелевского (II): возникновение боли в области крестца при надавливании на крыло подвздошной кости в положении больного лежа на боку;

3. симптом Кушелевского (III): возникновение боли в области крестцово-подвздошного сочленения при давлении одной рукой на отведенную, полусогнутую в колене ногу с пяткой, зафиксированной на коленном суставе другой ноги, одновременно с надавливанием с

противоположной стороны на переднюю верхнюю ость подвздошной кости в положении больного лежа на спине.

4. симптом Макарова (I): возникновение боли при поколачивании диагностическим молоточком в области крестцово-подвздошного сочленения;

5. симптом Макарова (II): возникновение болей в крестцово-подвздошной области при резком разведении ног в положении лежа на спине.

- О поражении различных отделов позвоночника свидетельствуют следующие болевые симптомы:

1. болезненность по ходу остистых отростков позвоночника и в паравертебральных точках;

2. симптом Зацепина: болезненность при надавливании в местах прикрепления к позвонкам X-XI-XII ребер;

- Для определения подвижности позвоночника у больных АС используют следующие показатели (позвоночные индексы):

1. симптом Томайера: определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен. В норме это расстояние не превышает 5 см. При выполнении теста необходимо принимать во внимание, что при наличии ограничения подвижности позвоночника, но при сохранении достаточного объема движений в тазобедренных суставах, пациент может достать пол, при этом поясничный отдел позвоночника остается прямым и не формирует характерной для здорового человека выпуклости вверх.

2. модифицированный тест Шобера: в положении пациента стоя прямо, по средней линии спины отмечается точка на воображаемой линии, соединяющей задне-верхние ости подвздошных костей. Затем отмечается вторая точка на 10 см выше первой. После чего просят пациента нагнуться максимально вперед, не сгибая колени, в этом положении измеряют расстояние между двумя точками. В норме это расстояние больше 15 см.

3. измерение бокового сгибания в поясничном отделе позвоночника: сначала определяется расстояние между кончиком среднего пальца руки и полом, после чего больного просят наклониться вбок (без наклона туловища вперед и сгибания колен), и снова измеряют это расстояние с помощью вертикальной линейки, стоящей на полу. Оценивается разница между исходным расстоянием и расстоянием после наклона. В норме этот показатель не менее 10 см.

4. оценка ограничения дыхательной экскурсии грудной клетки производится путем измерения окружности грудной клетки на вдохе и выдохе и определения разницы этих значений. В норме она должна быть не менее 5 см.

5. симптом Отта: в положении стоя определяется остистый отросток первого грудного позвонка и от него измеряется расстояние вниз 30 см. Затем просят больного максимально согнуть спину и в этом положении снова измеряют расстояние до метки. В норме это расстояние должно увеличиваться не менее чем на 5 см.

6. расстояние «подбородок – грудь» производится для оценки подвижности шейного отдела позвоночника, в норме оно равняется 0 см, то есть у здорового человека подбородок должен достигать грудины.

7. симптом Форестье: больного ставят спиной к стене и просят прижать к ней лопатки, ягодицы и пятки. Затем больному предлагают коснуться стены затылком, не поднимая подбородка выше обычного уровня. Невозможность доставания затылком до стены свидетельствует о поражении шейного отдела позвоночника.

8. определение угла наклона головы к плечу с каждой стороны (в норме равняется не менее 45 градусов) и поворота головы в стороны с каждой стороны (в норме равняется не менее 70 градусов).

Выраженность боли в различных отделах осевого скелета и в периферических суставах оценивается с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Боль в позвоночнике определяется как среднее

арифметическое из двух видов боли (боль ночью и в течении суток) по ВАШ за последнюю неделю. Это необходимо делать потому, что ночная боль при АС сильнее дневной, и в большей степени отражает активность воспаления. Крайние точки: 0 – нет боли, 100 мм – нестерпимая боль.

Выраженность болевого синдрома у больных АС определяется не только болью в позвоночнике, но и в периферических суставах, а также энтезисах, поэтому для дополнительной оценки боли в суставах и ее динамики у больных с поражением периферических суставов могут использоваться отдельные шкалы.

Скованность в суставах и в позвоночнике оценивается по длительности утренней скованности по ВАШ в минутах, с максимумом – 120 минут.

Вследствие постоянных изнуряющих болей в позвоночнике у большинства пациентов с АС существенно страдает качество жизни, поэтому предложено изучать такой показатель, как глобальная оценка самочувствия.

Глобальная оценка самочувствия пациентом измеряется по ВАШ за неделю до осмотра и служит хорошим динамическим показателем самочувствия больного в целом на фоне терапии.

*• Глобальная оценка самочувствия пациентом измеряется по ВАШ (0 – 100) за последнюю неделю.*

*Насколько хорошо Вы себя чувствовали?*

*Очень хорошо 0 \_\_\_\_\_ 100 мм Очень плохо*

*• Утомляемость оценивается по ВАШ (0-100) за последнюю неделю .*

*Не было 0 \_\_\_\_\_ 100 мм Очень выраженная*

Большое значение имеет правильная оценка энтезопатий.

В 1987 Mander предложил индекс MEI (Mander Enthesis Index), который предусматривает оценку интенсивности боли в 66 энтезах, возникающей при локальном давлении, по балльной шкале (от 0 до 4 баллов). Однако MEI оказался неудобным для повседневной клинической практики [84].

В настоящее время количественный учет энтезопатий проводится с помощью индекса для оценки энтезисов, названного MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [24].

Оцениваются 13 областей:

1. 1-ое костохондральное сочленение;
2. 7-ое костохондральное сочленение;
3. задне-верхние и передне-верхние ости подвздошных костей;
4. гребни подвздошных костей;
5. остистый отросток 5-го поясничного позвонка;
6. место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям.

Во всех областях определяется болезненность без определения степени ее выраженности («да-нет»), а также оценивается припухлость в области места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Для объективной оценки заинтересованности периферических суставов у пациентов с АС проводится счет 44 суставов:

1. грудинно-ключичные;
2. ключично-акромиальные;
3. плечевые;
4. локтевые;
5. лучезапястные;
6. коленные;
7. голеностопные;
8. 10 пястнофаланговых;
9. 10 проксимальных межфаланговых суставов кистей;
- 10.10 плюснефаланговых.

Счет ведется без оценки степени вклада каждого сустава, т.е. без учета степени выраженности изменений, при этом каждый пораженный сустав кистей и стоп считается отдельно.

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index - Басовский метрологический индекс АС - это комбинированный индекс для оценки подвижности в позвоночнике и функции тазобедренных суставов. Он представляет собой сумму из 5 стандартных измерений, выраженных в баллах. Результаты оцениваются с использованием 3-х балльной шкалы (0-отсутствие нарушений, 1 – умеренные нарушения, 2 – выраженные нарушения). Общее значение индекса - от 0 до 10. Проводят 2 попытки измерений. Записывается результат лучшей из двух попыток.

**Основные показатели, используемые для подсчета индекса:**

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника
- Расстояние от козелка до стены
- Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера)
- Расстояние между лодыжками
- Ротация в шейном отделе позвоночника

| <b>Показатели функции осевого скелета</b>                                     | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>2</b> |
|---|----------|----------|----------|
| Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (см)                        | > 10см   | 5-10см   | < 5см    |
| Расстояние от козелка до стены (см)   | < 15см   | 15-30см  | > 30см   |
| Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера) (см) | > 4см    | 2-4см    | < 2см    |
| Максимальное расстояние между лодыжками (см)                                  | > 100см  | 70-100см | < 70см   |

Ротация в шейном отделе позвоночника(°) > 70°      20-70°      <20°

### **3.3. Активность заболевания**

Большое значение для ведения пациентов с аксСпА имеет правильная оценка активности заболевания.

Высокая активность является неблагоприятным прогностическим фактором АС, определяет быстрый темп деструктивных изменений в осевом скелете и периферических суставах, развитие энтезопатий и внесуставных проявлений. Динамика активности позволяет судить об адекватности проводимого лечения.

В практике отечественных ревматологов оценка активности АС проводится в основном с учетом уровня СОЭ и С-реактивного белка. Тем не менее, установлено, что лишь 50-70% пациентов с активным воспалительным процессом при АС имеют повышение уровней этих показателей [94].

Согласно литературным данным при определении активности АС с использованием СОЭ и С-реактивного белка чувствительность метода составляет 39,4%, специфичность – 40% [61].

Данные лабораторные показатели не являются специфичными и не отражают в полной мере реальную картину воспалительных проявлений АС [78].

Величина СОЭ зависит, главным образом, от агрегационной активности эритроцитов, которую определяют электростатические свойства их мембран. Белки плазмы несут положительный заряд, нейтрализующий отрицательный заряд мембран эритроцитов. При нарастании в ходе воспалительного процесса концентраций белков плазмы возникает ускоренная агрегация эритроцитов и повышение СОЭ [7].

Наиболее значимыми факторами увеличения СОЭ являются анемии, воспалительные процессы любой этиологии, опухоли, инфекционные заболевания, беременность и т.д.

Следовательно, уровень СОЭ может быть использован для оценки активности АС только в случае повышения данного показателя и отсутствия других причин, кроме самого АС, способных повлиять на ее уровень.

По сравнению с СОЭ, более эффективным методом оценки активности АС является определение уровня С-реактивного белка.

В настоящее время С-реактивный белок рассматривается как наиболее чувствительный показатель воспалительного процесса и повреждения [7], как основной неспецифический тест оценки активности заболевания у больных с разнообразными воспалительными процессами, а также критерий тяжести и прогноза воспаления [5].

Увеличение концентрации С-реактивного белка в крови сопровождается системными воспалительными процессами различной этиологии, ревматические заболевания, онкологическую патологию, некрозы, травмы, реакции отторжения трансплантата. Необходимо учитывать, что повышение уровня СРБ без видимой причины отражает воспалительный процесс в сосудистой стенке и является маркером риска развития атеросклеротического процесса.

Проведено исследование величин СОЭ и С-реактивного белка у пациентов с активным АС и у больных, демонстрирующих полную или частичную ремиссию по критериям ASAS. Выявлено отсутствие существенных различий между уровнями исследуемых показателей у пациентов с активным и неактивным АС.

Наиболее высокие величины СОЭ и С-реактивного белка были обнаружены у пациентов с периферическим артритом по сравнению с лицами, имеющими изолированное аксиальное поражение. Это исследование отражает слабую связь показателей острофазового воспаления и активности АС. Однако авторы рекомендуют не пренебрегать этими параметрами и

использовать их, в частности, для оценки эффективности проводимой терапии [71].

Экспертами Международной организации по изучению АС (ASAS) для оценки активности данного заболевания предложено использовать суммарный показатель самочувствия пациентов (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)), который был опубликован в 1994 году. Первая буква в названии индекса обозначает название английского города Bath, где был разработан этот индекс.

BASDAI представляет собой комбинированный индекс, состоящий из оценки утомляемости, аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий. Использование BASDAI в различных странах демонстрирует его высокую эффективность для оценки активности воспалительного процесса при АС.

Опросник BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно:

1. Как бы Вы охарактеризовали выраженность слабости (утомляемости) в целом за последнюю неделю?
2. Как бы Вы охарактеризовали выраженность боли в шее, спине или тазобедренных суставах в целом за последнюю неделю?
3. Как бы Вы охарактеризовали выраженность боли в суставах (кроме шеи, спины или тазобедренных суставов) или их припухлости в целом за последнюю неделю?
4. Как бы Вы охарактеризовали выраженность неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей тела или при давлении на них, в целом за последнюю неделю?
5. Как бы Вы охарактеризовали выраженность утренней скованности, возникающей после просыпания, в целом за последнюю неделю?
6. Как долго длится утренняя скованность после просыпания в целом за последнюю неделю?

Для ответа на каждый вопрос используется ВАШ (крайняя левая точка соответствует отсутствию данного признака – 0 мм, крайняя правая – максимальной выраженности данного признака; для последнего вопроса о продолжительности скованности в позвоночнике крайняя правая точка соответствует 2 часам и более – 10 см). Длина отмеченных пациентом отрезков измеряется в миллиметрах с помощью линейки. Сначала подсчитывается средняя арифметическая величина ответов на вопросы 5 и 6, полученное значение складывается с результатами ответов на остальные вопросы, и вычисляется среднее значение суммы пяти показателей.

Величина индекса колеблется от 1 до 10. Активность АС считается высокой, если BASDAI составляет 4 и более единиц, причем эта величина сохраняется во время двух и более последовательных визитов пациента к врачу с интервалом как минимум 2 месяца.

Существует мини-индекс BASDAI, при оценке которого не учитывается состояние периферических суставов (вопрос 3) и энтезов (вопрос 4). Модификация может использоваться у пациентов с преимущественно аксиальным вариантом заболевания.

Использование мини-индекса BASDAI оправдано в связи с тем, что около 70% пациентов с АС не имеют периферического артрита, в то время как при поражении периферических суставов активность болезни обычно более высокая по всем оцениваемым параметрам [39].

Экспертами ASAS разработан индекс ASDAS с использованием таких показателей, как боль в спине, глобальная оценка самочувствия пациента, длительность утренней скованности в позвоночнике, уровень С-реактивного белка и СОЭ. ASDAS отличается высокой валидностью, он позволяет лучше, чем BASDAI определить состояние низкой и высокой активности болезни [42].

Для расчета индекса ASDAS необходимо, чтобы пациент оценил по ВАШ: интенсивность ночной боли в позвоночнике; общую интенсивность боли в позвоночнике; выраженность припухлости/болезненности

периферических суставов, выраженность утренней скованности; активность заболевания. Для оценки боли в позвоночнике используют среднее арифметическое двух показателей по ВАШ за последнюю неделю: боль в ночное время и боль в течение суток.

Для расчёта ASDAS рекомендуется онлайн-калькулятор, например, [http://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas\\_calculator/asdas.html](http://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas_calculator/asdas.html) или можно воспользоваться формулой:

$$\text{ASDAS} - \text{СРБ} = 0,12 \times \text{боль в спине} + 0,06 \times \text{продолжительность утренней скованности} + 0,11 \times \text{общая оценка пациентом активности заболевания} + 0,07 \times \text{боль/припухлость периферических суставов} + 0,58 \times \text{Ln(СРБ+1)}.$$

Интерпретация ASDAS: < 1,3 – низкая активность; >1,3 < 2,1 – умеренная активность; >2,1 < 3,5 - высокая активность; > 3,5 – очень высокая активность.

Согласно литературным данным при определении активности АС с использованием индекса BASDAI чувствительность метода составляет 81,3%, а специфичность –86,7% [61].

Доказано существование связи между уровнем активности по индексу BASDAI и остеопорозом при АС [27].

Установлена зависимость величины индекса BASDAI и показателей психологического статуса пациентов (уровня тревожности, депрессии и др.) [64].

Таким образом, определение BASDAI для оценки активности АС является целесообразным, при этом активным заболевание считается при значении индекса более 40. При использовании BASDAI для контроля эффективности лечебных мероприятий клинически значимым улучшением самочувствия пациента можно признать, если BASDAI уменьшается на 50% и более [29].

При наличии у пациента артрита периферических суставов или энтезопатий оценка активности заболевания должна учитывать показатели,

способные отразить данные изменения (подсчет числа болезненных и припухших суставов, подсчет числа энтезопатий и др.). Установлено, что при развитии у больных энтезопатий индексы, используемые для их оценки коррелируют только с BASDAI, но не имеют значительной связи с лабораторными показателями (СОЭ и С-реактивным белком) [59].

Таким образом, для оценки активности аксСпА необходима комплексная оценка всех имеющихся у пациента показателей, способных определять степень выраженности воспалительного процесса. Использование индекса BASDAI у больных АС является эффективным и рекомендуется к использованию в лечебных учреждениях ревматологического профиля для оценки активности данного заболевания. СОЭ отражает активность АС только в случае ее повышения, а также при исключении иных патологических состояний, способных вызвать ее увеличение.

### **3.4 Оценка функционального статуса**

Правильная оценка функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата у пациентов с аксСпА является важной задачей для ревматолога.

Для оценки функционального статуса пациентов с АС используется индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), а также функциональный индекс Даугадоса (DFI). Индекс BASFI включает в себя 10 пунктов, позволяющих оценить способность больных выполнять повседневную деятельность. Каждый пункт оценивается по ВАШ. Рассчитывается среднее значение суммы показателей. Величина индекса колеблется от 1 до 100. Функциональные нарушения считаются выраженными при счете BASFI более 40.

Вопросы «Можете ли Вы.....» (оцениваются по ВАШ за последнюю неделю):

|                                  |       |                                       |
|----------------------------------|-------|---------------------------------------|
| <b>Без<br/>всякого<br/>труда</b> | <hr/> | <b>Не в<br/>состоянии<br/>сделать</b> |
| <b>0 мм</b>                      |       | <b>100 мм</b>                         |

1. Носки или колготки без посторонней помощи?
2. Нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений?
3. Дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи?
4. Встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи?
5. Встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи?
6. Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта?
7. Подняться вверх на 12-15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь ногой на каждую ступеньку)?
8. Повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище?
9. Заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду)?
10. Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)?

Функциональный индекс Даугадоса (Daugados's Functional Index)

подсчитывается как сумма баллов за каждый ответ на следующие вопросы:

«Можете ли Вы.....»

1. Обуть туфли
2. Надеть брюки
3. Надеть свитер
4. Войти в ванну
5. Стоять 10 минут
6. Подняться на один пролет лестницы
7. Бегать
8. Сесть
9. Встать со стула

10. Сесть в машину
11. Поднять предмет с пола
12. Сесть на корточки
13. Лечь
14. Повернуться в постели
15. Встать с кровати
16. Спать на спине
17. Спать на животе
18. Работать/вести домашнее хозяйство
19. Кашлять/чихать
20. Глубоко дышать

За каждый ответ «без труда» присваивается 0 баллов, за каждый ответ «с трудом» присваивается 1 балл и за каждый ответ «нет» присваивается 2 балла. Максимальный общий счет DFI 40 баллов.

В ходе наблюдения за когортой больных АС мы отметили, что степень утраты функции осевого скелета и периферических суставов оценивается в ряде случаев приблизительно и не всегда соответствует действительности.

При динамическом наблюдении за 15 пациентами с ранним АС (длительность болезни до 1 года) 10 больных оказались безработными в связи с невозможностью выполнения прежней физической нагрузки и длительными сроками временной нетрудоспособности. При опросе больных оказалось, что приобретение группы инвалидности для многих (40%) предпочтительнее, чем длительное комплексное лечение.

Инвалидность иногда имеют пациенты без выраженных функциональных нарушений, в то время как лица со значительным ограничением подвижности позвоночника продолжают работать, или становятся безработными вследствие невозможности сохранения прежней физической активности. Среди обследованных нами больных с 4 рентгенологической стадией заболевания были лица, не имевшие группы инвалидности, но не способные выполнять физическую работу по

специальности, в то время как у пациентов, имевших 2 группу инвалидности, определялась лишь 2 стадия заболевания и невысокие значения индекса BASFI.

Мы рекомендуем использовать индекс BASFI для более точного определения степени утраты трудоспособности, а также оценивать динамику индекса, которая достаточно четко указывает на эффективность проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

### **3.5. Оценка качества жизни**

Существуют несколько опросников для оценки качества жизни пациентов с АС, в частности, ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) и WHODAS II (World Health Organisation Disability Assessment Shedule II) [51].

Оригинальная версия ASQoL на английском языке разработана Doward L.C. и соавт. в 2003 году [43].

На вопросы ASQoL пациент отвечает «да» или «нет». Максимальный счет равен 18 баллов. Чем выше значение индекса, тем ниже качество жизни пациента.

Проведено исследование взаимосвязи индекса ASQoL с клиническим и функциональным статусом больных. Выявлена зависимость величины ASQoL и индексов BASDAI, MEI, BASFI. Установлено, что пациенты с высокими показателями ASQoL чаще имеют энтезопатии [95].

WHODAS II разработан экспертами ВОЗ для оценки степени нетрудоспособности, психологического и социального статуса больных АС [23].

Существуют варианты опросника, из 12 и 36 пунктов. Опросники ASQoL и WHODAS II переведены на многие языки [93]. Валидированные русскоязычные версии ASQoL и WHODAS II отсутствуют.

В отечественной ревматологии для оценки качества жизни пациентов с АС используются индексы HAQ (Health Assessment Questionnaire) и SF-36 (Social Functioning).

HAQ разработан James A Fries и соавт. в 1978 году [49].

Существует короткая версия HAQ (HAQ Disability Index – HAQ-DI) и полная версия (Full HAQ). HAQ-DI включает 20 вопросов, сгруппированных в 8 шкал. Ответам присваиваются значения в баллах: «0» - делаю без труда, «1» - с небольшим затруднением, «2» - с большим трудом, «3» - не могу выполнить. Для подсчета индекса в каждой шкале выбирается максимальный балл. HAQ равен среднему арифметическому сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальное значение – 0, максимальное – 3 балла [87].

Больному предлагается ответить на следующие вопросы:

«Можете ли Вы.....»

1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застёгивание пуговиц?
2. Вымыть голову?
3. Встать с обычного стула без подлокотников?
4. Лечь и подняться с кровати?
5. Разрезать кусок мяса?
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?
7. Открыть новый пакет молока?
8. Гулять по улице по ровной поверхности?
9. Подняться вверх на 5 ступенек?

Далее больному предлагается отметить знаком «+» какими приспособлениями он обычно пользуется для вставания с постели или стула, при передвижении, одевании и приёме пищи:

- Трость или палка.

- Волкер (специальная опорная рама, с четырьмя точками опоры на землю, дающая опору для рук, с помощью которой облегчается пребывание в горизонтальном положении, а также передвижение).
- Специальные приспособления (крючки для застёгивания пуговиц, молнии-застёжки, удлинённый рожек для обуви).
- Костыли.
- Инвалидная коляска.
- Специальные или с утолщёнными ручками приспособления.
- Специальные или с возвышенным сидением стулья.

Затем больному предлагается знаком « + » отметить ту область деятельности, в которой он обычно нуждается в посторонней помощи:

- Одевание и уход за собой.
- Приём пищи.
- Вставание.
- Прогулки.

Далее предлагается следующий блок вопросов:

«Можете ли Вы.....»

10. Полностью вымыться и вытереться?

11. Принять ванну?

12. Сесть и встать с унитаза?

13. Достать и опустить пакет муки весом 2 кг, находящийся выше уровня Вашей головы?

14. Нагнуться и поднять с пола упавшую одежду?

15. Открыть дверь автомобиля?

16. Открыть банку с отвинчивающей крышкой?

17. Открыть и закрыть водопроводный кран?

18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?

19. Садиться и выходить из машины?

20. Выполнять работу по дому, на приусадебном участке?

Возможны следующие варианты ответов: «без затруднений», «с некоторыми трудностями», «с большими трудностями», «не могу выполнить»

Затем больному предлагается отметить знаком « + » , какими приспособлениями он обычно пользуется для выполнения вышеупомянутых действий:

- Приподнятое сиденье унитаза.
- Поручни для облегчения залезания и вылезания из ванны.
- Сиденье для принятия ванны.
- Захват для снятия крышек с отвинчивающей крышкой.
- Удлиняющие захваты для предметов.
- Удлиняющие приспособления в ванной комнате.

Предлагается отметить знаком « + » ту область деятельности, в которой пациент обычно нуждается в посторонней помощи:

- Гигиена.
- Сила костей и открывание предметов.
- Достижимый радиус действий.
- Прочие виды деятельности по дому и вне дома.

Далее больному необходимо отметить на линии прямой чертой место, которое на его взгляд, отражает силу испытываемой боли, принимая во внимание, что 0-отсутствие боли, 100- крайне сильная боль:

0 \_\_\_\_\_ 100

Короткая версия НАQ переведена и адаптирована на 60 языков [85], в том числе и на русский [2].

При расчете полной версии можно дополнительно проанализировать лекарственные препараты, принимаемые пациентом, побочные эффекты проводимой терапии, получить сведения об общем самочувствии пациента и его вредных привычках, видах медицинской помощи, оказываемой пациенту за последние 6 месяцев перед обследованием, лабораторном и

инструментальном обследовании, выяснить семейное положение, доход, отношение к работе и др. [1].

SF-36 относится к неспецифическим опросникам качества жизни, включает 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Больному предлагается ответить на следующие вопросы:

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

|                |   |
|----------------|---|
| отличное       | 1 |
| очень хорошее  | 2 |
| хорошее        | 3 |
| посредственное | 4 |
| плохое         | 5 |

2. Как бы Вы в целом оценили своё здоровье сейчас, по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру):

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| значительно лучше, чем год назад | 1 |
| несколько лучше, чем год назад   | 2 |
| примерно такое же, как год назад | 3 |
| несколько хуже, чем год назад    | 4 |
| гораздо хуже, чем год назад      | 5 |

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени (обведите одну цифру в каждой строке):

1. Тяжёлые физические нагрузки: бег, поднятие тяжестей, силовые виды спорта.

2. Умеренные физические нагрузки: передвинуть стол, уборка пылесосом, сбор грибов и ягод.
3. Поднять или нести сумку с продуктами.
4. Подняться пешком по лестнице на несколько этажей.
5. Подняться пешком по лестнице на один этаж.
6. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.
7. Пройти расстояние более одного километра.
8. Пройти расстояние в один квартал.
9. Самостоятельно вымыться, одеться.

Ответ «значительно ограничивает» обозначен цифрой 1, ответ «немного ограничивает» обозначен цифрой 2, ответ «совсем не ограничивает» обозначен цифрой 3.

4. Бывало ли за последние 4 недели, что ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности:

1. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.
2. Выполнили меньше, чем хотели.
3. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определённого вида работы или другой деятельности.
4. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).

Ответ «да» обозначен цифрой 1, ответ «нет» обозначен цифрой 2.

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, в частности:

1. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.
2. Выполнили меньше, чем хотели.
3. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно.

Ответ «да» обозначен цифрой 1, ответ «нет» обозначен цифрой 2.

6.Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало вам проводить время с семьёй, друзьями, соседями или в коллективе (обведите одну цифру):

|                  |   |
|------------------|---|
| совсем не мешало | 1 |
| немного          | 2 |
| умеренно         | 3 |
| сильно           | 4 |
| очень сильно     | 5 |

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели (обведите одну цифру):

|                     |   |
|---------------------|---|
| совсем не испытывал | 1 |
| очень слабую        | 2 |
| слабую              | 3 |
| умеренную           | 4 |
| сильную             | 5 |
| очень сильную       | 6 |

8.В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу по дому и вне дома) (обведите одну цифру):

|                  |   |
|------------------|---|
| совсем не мешала | 1 |
| немного          | 2 |
| умеренно         | 3 |
| сильно           | 4 |
| очень сильно     | 5 |

9.Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было ваше настроение в течение последних 4 недель. На каждый вопрос необходимо дать один ответ, который наиболее соответствует вашим ощущениям (обведите одну цифру в каждой строке). Вопросы:

1. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?

2. Вы сильно нервничали?
3. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?
4. Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворённым (ой)?
5. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?
6. Вы чувствовали себя упавшим (ей) духом и печальным (ой)?
7. Вы чувствовали себя измученным (ой)?
8. Вы чувствовали себя счастливым (ой)?
9. Вы чувствовали себя уставшим (ой)?

Ответ «все время» обозначен цифрой 1, «большую часть времени» - цифрой 2, «часто» - 3, «иногда» - 4, «редко» - 5, «ни разу» - 6.

10. Как часто последние 4 недели Ваше физическое и эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (друзьями, родственниками, коллегами) (обведите одну цифру):

|                       |   |
|-----------------------|---|
| все время             | 1 |
| большую часть времени | 2 |
| иногда                |   |
| редко                 | 4 |
| ни разу               | 5 |

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** является по отношению к Вам следующие утверждения:

1. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие.
2. Моё здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых.
3. Я ожидаю, что моё здоровье ухудшится.
4. У меня отличное здоровье.

Ответ «определенно» обозначен цифрой 1, «в основном верно» - 2, «не знаю» - 3, «в основном не верно» - 4, «определенно верно» - 5.

Обработка результатов SF-36 производится с помощью специальных формул («ключей»). Чем меньше величина SF-36, тем ниже уровень качества жизни пациента [63].

SF-36 широко используется в странах Европы и в США для оценки качества жизни пациентов, адаптирована русскоязычная версия опросника.

### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 3

1. Амирджанова, В.Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом / В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2006. - №2. – С. 60-65.
2. Валидация русскоязычной версии НАQ / В.Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2004. - №2. – С. 59-65.
3. Годзенко, А.А. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов / А.А. Годзенко, И.Ю. Разумова, А.Г. Бочкова // Научно-практическая ревматология // 2011. – Vol. (6). – P. 38–42.
4. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2 / Ш.Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. - №54. - Приложение 1. – С. 10-14.
5. Лапин, С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний / С.В. Лапин, А.А. Тотолян. - Санкт-Петербург: Человек, 2006. - 128с.
6. Метод дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита: инструкция по применению № 093-1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016 / Е.В. Кундер, Т.Д. Тябут, А.М. Пристром, А.Е. Буглова, М.В. Волкова, Е.В. Руденко, Л.Н. Маслинская; разработчик БелМАПО. – Минск: БелМАПО, 2016. – 16 с.
7. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. - Москва, 2006. - 70с.

8. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом / А.А. Годзенко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. - № 6. – С.38–42.
9. Эрдес, Ш.Ф. Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита / Ш.Ф. Эрдес, Е.В. Волнухин // Научно-практическая ревматология. – 2014. - № 3. - Том 52. - С. 295-299.
10. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index / S. Garrett [et al] // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21(1). – P. 2286-2291.
11. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma [et al] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 913-919.
12. Abel, G.S. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis / G.S. Abel, J.E. Terry // Am. Optom. Assoc. – 1991. – Vol. 62. – P. 844-848.
13. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies / T.E. Feltkamp [et al] // Curr Opin Rheumatol. – 1998. – Vol. 10(4). – P. 314–318.
14. Aggarwal, R. Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis in India / R. Aggarwall, J.E. Terry // Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 28(10). – P. 1199–1205.
15. Amyloid goiter in a case of systemic amyloidosis secondary to ankylosing spondylitis / P. Cohan [et al] // J. Endocrinol. Invest. – 2000. – Vol. 23(11). – P. 762-764.
16. Ankylosing spondylitis – the role of HLA-B27 homozygosity / D. Spencer [et al] // Tissue Antigens. – 1979. – Vol. 14(5). – P. 379–84.
17. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies / J. Freeston [et al.] // Joint Bone Spine. – 2007. – Vol. 74(2). – P. 140-143.
18. Ankylosing spondylitis; a risk factor for myocardial infarction? / M.J. Peters [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 6. – P. 1127-1134.

19. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies / T.M. Martin [et al] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 14(4). – P. 337–41.
20. Aortic involvement in ankylosing spondylitis / C. Palazzi [et al] // *Aortic involvement in ankylosing spondylitis // Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 131-134.
21. Are the gender differences in the severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort / W. Lee [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. - Vol. 66. – P. 633-638.
22. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis D. van der Heijde [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68(12). – P. 1811-1818.
23. Assessment of disability with the World Health Organization Disability Assessment Schedule II in patients with ankylosing spondylitis / A. Van Tubergen [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 140-145.
24. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis / L. Heuft-Dorenbosch [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. - Vol. 62. – P. 127-132.
25. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis / Y. Turan [et al] // *Rheumatol. Int.* – 2007. – Vol. 27(9). – P.847-852.
26. Bollow, M. Sacroiliitis: the key symptom of spondylarthropathies. 1. The clinical aspects / M. Bollow, J. Braun, B. Hamm // *Rofo.* – 1997. – Vol. 166(2). – P. 95-100.
27. Borman, P. Bone Mineral Density and Turnover Markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: relationship to disease activity / P. Borman, H. Bodur, N. Bingol // *J. Clin. Rheumatol.* - 2001. - Vol. 7. - P. 315-321.
28. Braun, J. Ankylosing spondylitis / J. Braun., J. Sieper J. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. - P. 1379-1390.
29. Braun, J. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis / J. Braun // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol.23. - P. 234-239.

30. Braun, J. Inception cohorts for spondyloarthropathies / J. Braun, J. Sieper // *Z. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 59. – P. 117-121.
31. Braun, J. The sacroiliac joint in spondyloarthropathies / J. Braun, J. Sieper // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 275-278.
32. Burgos-Vargas, R. The early clinical recognition of juvenile rheumatoid arthritis / R. Burgos-Vargas, J. Vazquez-Mellado // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 835-844.
33. Cammelli, D. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritis / D. Cammelli // *Recenti Prog. Med.* – 2006. – Vol. 97(5). – P. 280-289.
34. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation / H. Divecha [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2005. – Vol. 109(2). – P. 171-176.
35. Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD / H.J. Baek [et al] // *Rheumatology (Oxford).* – 2004. – Vol. 43(12). – P. 1526–1531.
36. Clinical manifestations of HLAB27-positive acute anterior uveitis in Chinese / Y.M. Chung [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* – 1989. – Vol. 43(2). – P. 97–104.
37. Clinical, radiographic, and functional differences between juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort / L.S. Gensler [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 34. – P. 663-668.
38. Comparison of the BASDAI and the mini-BASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis / J. Hakkou [et al] // *Clin Rheumatol.* - 2012. – Vol. 31(3). – P. 441–445.
39. Comparison of the BASDAI and the modified BASDAI (mini-BASDAI) in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestation / I.H. Song [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol.133. – P. 138-142.

40. De Jesus-Monge, W.E. Dysphagia and lung aspiration secondary to anterior cervical osteophytes: a case report and review of the literature / W.E. de Jesus-Monge, E.I. Cruz-Cuevas // *Ethn. Dis.* – 2008. – Vol. 18. – P. 137-140.
41. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index / T.R. Jenkinson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1694-1698.
42. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 68(1). – P. 18-24169.
43. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis / L.C. Doward [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 20-26.
44. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study / L.L. Lim [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56 (10). – P. 3248–52.
45. Dodds, E.M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics / E.M. Dodds, C.Y. Lowder, D.M. Meister // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 1999. – Vol. 7(2). – P. 85–92.
46. Donath, J. Restrictive chest wall disorders / J. Donath, A. Miller // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 30(3). – P. 275-292.
47. Dudler, J. Inflammatory back pain / J. Dudler [et al] // *Rev. Med. Suisse.* – 2009. – Vol. 5(194). – P. 572-576.
48. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance / R. Gunaydin [et al] // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 14. – P. 348-353.
49. Fries, J.F. Usefulness of the HAQ in the clinic / J.F. Fries, T. Pincus, F. Wolfe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 811.
50. Gouveia, E. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview / E. Gouveia, D. Elman, M. Morales // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2012. – Vol. 52(5). – P. 742–56.

51. Health-related quality of health outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study / J.C. Davis [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – P. 1050-1057.
52. Heeneman, S. Cardiovascular risks in spondyloarthritides / S. Heeneman, M.J. Daeman // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2007. - Vol. 19(4). – P. 358-362.
53. Higher prevalence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis / G. Singh [et al] // *J Clin Rheumatol.* – 2008. – Vol. 14(5). – P. 264-266.
54. Hyperplasia of the coronoid process in patients with ankylosing spondylitis (Bechterew disease) / M. Wenghoefer [et al] // *J. Craniofac. Surg.* – 2008. – Vol. 19(4). – P. 1114-1118.
55. IFN-gamma regulates discordant mechanisms of uveitis versus joint and axial disease in a murine model resembling spondyloarthritis / J.M. Kezic [et al] // *Arthritis Rheum.* - 2012. – Vol. 64(3). – P.762–71.
56. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria / M. Rudwaleit [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54(2). – P. 569-578.
57. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? // / S. van der Linden [et al] // *Br. J. Rheumatol.* – 1983. – Vol. 22 (Suppl 2). – P. 146–147.
58. Jois, R.N. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care / R.N. Jois, A.G. Macgregor, K. Gaffney // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47(9). – P. 1364-1366.
59. Kaya, T. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis / T. Kaya, S. Bal, R. Gunaydin // *Rheumatol. Int.* - 2006. - Vol. 23. - P. 457-461.
60. Letter: Acute anterior uveitis and HL-A 27 / D.A. Brewerton [et al] // *Lancet.* – 1974. – Vol. 161(7855). – P. 464.

- 61.Liu, B. The value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in evaluating disease activity in ankylosing spondylitis / B. Liu, C.Y. Guo, W.Q. Liu // *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.* – 2005. - Vol. 44. - P. 566-569.
- 62.Mallory, T.B. Case records of the Massachusetts General Hospital / T.B. Mallory [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 1936. – Vol. 214. – P. 690-698.
- 63.Manual and interpretation guide / J.E. Ware [et al] // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993.
- 64.Martindale, J. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis / J. Martindale, J. Smith , C.J. Sutton // *Rheumatology (Oxford).* - 2006. - Vol. 45. - P. 1288-1293.
- 65.McBryde, A.M. Ankylosing spondylitis in women. The disease and its prognosis / A.M. McBryde, D.E. McCollum // *N. C. Med. J.* – 1973. – Vol. 34. – P. 34-37.
- 66.New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain – a real patient exercise of the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS) / J. Sieper [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68(6). – P. 784-788.
- 67.No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial / H. Haibel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 419-421.
- 68.Not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy – a clinical study of inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs / J. Brandt [et al] // *Rheumatology (Oxford).* – 1999. – Vol. 38. – P. 831-836.
- 69.Ostensen, M. Ankylosing spondylitis and pregnancy / M. Ostensen, G. Husby // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1989. – Vol. 15. – P. 241-245.
- 70.Ostenson, M. Ankylosing spondylitis: the female aspect / M. Ostenson, H. Ostenson // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 120-124.
- 71.Ozgoemen, S. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis / S. Ozgoemen, A. Godekmeden, F. Ozkurt-Zengin // *Joint Bone Spine.* – 2007. – Vol. 74(3). – P. 249-253.

72. Poddubny, D.A. Endothelial dysfunction and myocardial remodeling in patients with ankylosing spondylitis / D.A. Poddubny, A.P. Rebrov // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. – Vol. 66. – P. 61-69.
73. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies / B. Amor [et al] // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21(10). – P. 1883–1837.
74. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis / G. Singh [et al] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34(2). – P. 371-373.
75. Pulmonary diffuse amyloidosis and ankylosing spondylitis. A rare association / R. Bravia [et al] // *Chest*. – 1992. – Vol. 102(5). – P. 1608-1610.
76. Pulmonary scedosporium infection as a complication of infliximab therapy for ankylosing spondylitis / J.C. Ngai [et al] // *Thorax*. – 2009. Vol. 64(2). – P. 184.
77. Rudwaleit, M. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need criteria? / M. Rudwaleit, M.A. Khan, J. Sieper // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52(4). – P. 1000-1008.
78. Ruof, J. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review / J. Ruof, G. Stucki // *J Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26(4). – P. 966-970.
79. Shah, A. Echocardiographic features of mitral regurgitation due to ankylosing spondylitis / A. Shah // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 353-356.
80. Sieper, J. Development in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritidis / J. Sieper // *Arthritis Reseach & Therapy*. - 2009. – Vol. 11. – P. 208.
81. Sonkar, G.K. Role of HLA B27 in diagnosis of seronegative spondyloarthropathies / G.K. Sonkar, H.A. Us // *Indian. J. Pathol. Microbiol.* – 2007. – Vol. 50(4). – P. 908-913.
82. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome / A. Boonen A. [et al] // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36(6). – P. 1249–55.

83. Spondyloarthritides in females / J.T. Gran [et al.] // *Baillieres Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 12(4). – P. 695–715.
84. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis / M. Mander [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1987. – Vol. 46. – P. 197-202.
85. The ACR 1991 revised criteria for classification of global functional status in rheumatoid arthritis / M.C. Hochberg [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 498-502.
86. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade) / G. Kobelt [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43. – P. 1158-1166.
87. The clinical value of the Stanford health Assessment Questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 15. – P. 1480-1487
88. The epidemiology of an-kylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66(8). – P. 1072–1077.
89. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 2273-2278.
90. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joints / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 2274-2284.
91. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatoid diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn [et al.] // *J. Autoimmune.* – 2007. – Vol. 28(2-3). – P. 69-75.
92. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease / N. Turkcapar [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2006. – Vol. 26. – P. 663-668

93. Translation and validation of non-English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire / L. Lynda [et al] // Health Qual. Life Outcomes. – 2007. – Vol. 5. – P. 1147-1153.
94. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial / J. Braun [et al] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1187-1193.
95. Turan, Y. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study / Y. Turan, M.T. Duruoç, L. Cerrahoglu // Rheumatol. Int. – 2007. – Vol. 27(10). – P. 895-899.
96. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies / J. Fernandez-Melon [et al] // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31(3). – P. 524-527.
97. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis. A systematic literature review / A. Boonen [et al.] // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28(5). – P. 1056–1062.

## ГЛАВА 4

### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

#### 4.1. Лабораторная диагностика

В комплекс лабораторного обследования пациента с аксСпА входят общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование на ревматоидный фактор, общий анализ мочи, иммунологический анализ (выявление HLA-B27 антигена), исследование синовиальной жидкости и др.

В общем анализе крови чаще всего выявляются следующие изменения: умеренная нормоцитарная, нормохромная анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

В биохимическом анализе крови определяется увеличение концентрации С-реактивного белка, повышение содержания альфа 2- и гамма-глобулинов, серомукоида, гаптоглобина, сиаловых кислот.

Исследование на ревматоидный фактор необходимо для дифференциальной диагностики аксСпА и РА. При аксСпА ревматоидный фактор, как правило, отсутствует.

Общий анализ мочи чаще бывает нормальным, при почечных осложнениях заболевания возможна протеинурия.

Важным методом обследования, подтверждающим диагноз аксСпА, является иммунологический анализ с целью выявления антигена HLA-B27. Определение антигенов системы HLA осуществляется посредством использования комплементзависимого лимфоцитотоксического теста (метод Терасаки) или полимеразной цепной реакции. Экспрессия HLA-B27 ассоциируется со всеми заболеваниями, входящими в группу спондилоартропатий. Частота носительства этого антигена при АС равна 90-95%, при псориатическом артрите – 20-40%, при псориатическом спондилите – 50-70%, при синдроме Рейтера – 60%.

Несмотря на высокую диагностическую чувствительность (90%) и специфичность (92%) HLA-B27 при аксСпА, его определение не рекомендуется использовать в качестве скрининга, так как лишь у 15-20% носителей этого антигена развивается сакроилеит. Выявление HLA-B27 полезно для ранней и дифференциальной диагностики АС. У носителей HLA-B27 можно прогнозировать более тяжелый вариант течения заболевания.

Исследование синовиальной жидкости позволяет выявить изменения воспалительного характера (лейкоцитоз свыше 2000 в 1 мкл при содержании нейтрофилов больше чем 50%).

## **4.2. Визуализация при аксиальном спондилоартрите**

Визуализация (рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) играет ключевую роль в диагностике аксСпА [17]. Результаты визуализации лежат в основе деления аксСпА на нерентгенологический (нр аксСпА) и рентгенологический аксСпА или АС [30].

При наличии признаков сакроилеита на рентгенограмме (двухстороннего 2-ой и более стадии или одностороннего 3-ей и более стадии) выставляется рентгенологический аксСпА или АС. При нр аксСпА сакроилеит визуализируется с помощью МРТ. Обычно это ранний процесс, который может со временем приобрести клинические черты истинного АС.

### **4.2.1. Рентгенологическое исследование**

Для получения качественного изображения крестцово-подвздошных суставов используется проекция Фергюсона (прямая проекция, камера под углом 25-30 градусов в головном направлении), что позволяет избежать перекрывания подвздошной кости крестцом.

Обычно в течение первого года болезни у пациентов с АС рентгенологические признаки сакроилеита отсутствуют. Чувствительность рентгенографического метода диагностики сакроилеита в дебюте заболевания составляет 19% [19].

Первыми рентгенологическими симптомами воспаления крестцово-подвздошных суставов являются размытость (нечеткость) контуров и псевдорасширение суставной щели.

В развернутую стадию болезни о сакроилеите убедительно свидетельствует одновременное наличие эрозий и субхондрального склероза в обеих сочленяющихся костях, причем первоначально эти изменения развиваются в подвздошной кости. Становится заметной неровность контура сустава, вызванная субхондральными эрозиями. Поздние стадии сакроилеита характеризуются сужением и в дальнейшем полным исчезновением суставной щели (анкилоз).

### **Рентгенологические стадии сакроилеита (по Келлгрону):**

**1 стадия:** подозрение на наличие изменений;

**2 стадия:** минимальные изменения (небольшие локальные области, в которых определяются эрозии или склероз: ширина суставной щели не изменена);

**3 стадия:** несомненные изменения (умеренно или значительно выраженный сакроилеит, характеризующийся эрозиями, склерозом, расширением, сужением суставной щели или частичным анкилозом сустава);

**4 стадия:** значительные изменения (анкилоз сустава).

Существует **Нью-Йоркская классификация** [11]

### **рентгенологических стадий сакроилеита:**

**0 стадия (норма):** изменений нет;

**1 стадия (подозрение):** подозрение на наличие изменений (нечеткость краев суставов);

**2 стадия (минимальные изменения):** мелкие локальные области эрозий или склероза без изменений ширины суставной щели;

**3 стадия (умеренные изменения):** умеренно или незначительно выраженные признаки сакроилеита: эрозии, склероз, расширение;

**4 стадия (значительные изменения):** значительные изменения с полным анкилозом сустава.

На рисунках 10 и 11 представлены рентгенограммы таза, где выявляется анкилоз крестцово-подвздошных суставов с облитерацией суставных щелей, что соответствует 4 рентгенологической стадии сакроилеита.



**Рисунок 10 – Двухсторонний сакроилеит (4 рентгенологическая стадия)**  
*(наблюдение автора)*



**Рисунок 11 – Двухсторонний сакроилеит, двухсторонний коксит с сиходом в коксартроз, периостит костей таза (4 рентгенологическая стадия)**  
*(наблюдение автора)*

#### **4.2.2. Рентгенологическое исследование позвоночника**

Рентгенологическое исследование позвоночника рекомендуется проводить в 2 проекциях (прямой и боковой), кроме шейного отдела, прямая проекция которого является неинформативной. Наиболее целесообразно обследовать шейный отдел позвоночника в боковой проекции.

Многие авторы не рекомендуют основываться на исследовании грудного отдела позвоночника, так как тени лопаток, ребер прикрывают позвоночник, ухудшая изображение. Явные трудности создают имеющиеся у пациента заболевания легких. Улучшение качества изображения в данной ситуации неизбежно приводит к повышению дозы облучения, что является нежелательным. Тем не менее, если больной предъявляет жалобы на боли в

грудном отделе позвоночника, а также указывает на изменение характера болей, рентгенологическое исследование считается оправданным.

В начальный период болезни возникает передний спондилит, рентгенологически проявляющийся картиной лоснящихся уголков тел позвонков. Затем в области верхних и нижних передних углов позвонков появляются деструктивные изменения (эрозии), исчезает нормальная вогнутость позвонков, начинается оссификация передней продольной связки, заполняющей вогнутость между XII грудным и I поясничным позвонками (симптом «квадратизации позвонков»). Далее между позвонками формируются мостики – синдесмофиты. Раньше всего они возникают у границы грудного и поясничного отделов позвоночника на боковой поверхности. При распространенном образовании синдесмофитов во всех отделах позвоночника появляется картина «бамбуковой палки».

Существует **Нью-Йоркская классификация [11] рентгенологических стадий спондилита:**

**0 стадия (норма):** изменений нет;

**1 стадия (подозрение):** нет явных изменений;

**2 стадия (минимальные изменения):** эрозии, квадратизация, склероз±синдесмофиты на 2 позвонках;

**3 стадия (умеренные изменения):** синдесмофиты на 3 позвонках±сращение 2 позвонков;

**4 стадия (значительные изменения):** сращение с вовлечением 3 позвонков.

В качестве примера на рисунке 12 приводим рентгенограмму шейного отдела позвоночника больного с АС, где имеется сращение с вовлечением всех позвонков и обызвествление передней продольной связки, что соответствует 4 рентгенологической стадии спондилита.



**Рисунок 12 – Спондилит шейного отдела позвоночника (4 рентгенологическая стадия) (наблюдение автора)**

Экспертами ASAS для оценки рентгенологических признаков АС разработан индекс **BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Rentgenologic Index)**, представляющий собой сумму баллов, составленную из оценки рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах по Нью-Йоркской классификации (0-4) и изменений, выявленных на рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях (0-4) и шейного отдела позвоночника в боковой проекции (0-4). Максимальная величина индекса составляет 12 баллов.

### **4.2.3. Рентгенологическая диагностика энтезитов**

Большое значение при АС имеет верификация энтезопатий и дифференциальная диагностика между энтезопатиями и артритами.

Наиболее значимыми рентгенологическими признаками энтезопатий являются расширение мягких тканей; остеопения и прерывистость костной пластинки в зоне инсерций; эрозии костей в местах прикрепления связок и сухожилий; периостит; кальцификация; костное ремоделирование. В местах фиксации связок и сухожилий к костям на остистых отростках позвонков, гребнях подвздошных костей, ключицах, пяточной кости выявляются очаги деструкции.

Однако рентгенологическое исследование не позволяет точно дифференцировать энтезопатии, наиболее целесообразно исследование периферических энтезов, сухожилий и связок с помощью ультрасонографии и томографии [28].

### **4.2.4. Рентгенологическое исследование периферических суставов**

При рентгенографическом исследовании периферических суставов удается выявить не глубокие, как правило, центральные узурь. Более редкими признаками являются краевой периостит, кальцификация суставных капсул, остеофиты и анкилозы периферических суставов. Изменения чаще ассиметричные. При поражении тазобедренного сустава (коксит) визуализируется деструкция головки бедра, выраженное сужение суставной щели, деструктивные изменения вертлужной впадины, анкилозирование тазобедренного сустава.

**Рентгенологический мониторинг** пациентов с АС должен осуществляться **каждые 2 года**. Однако необходимо учитывать, что у пациентов с быстрой рентгенологической прогрессией заболевания требуется более частое обследование.

#### **4.2.5 Компьютерная томография**

Учитывая, что рентгенологические признаки сакроилеита проявляются не раньше, чем через год после начала воспалительного процесса в крестцово-подвздошных суставах, использование томографии имеет принципиальное значение для верификации заболевания [25].

Так же этот метод необходимо использовать для дифференциальной диагностики сакроилеита и других заболеваний крестцово-подвздошных сочленений (остеоартроз, конденсирующий илеит, болезнь Форестье, травмы и др.). С помощью томографии можно получить детальное изображение всех отделов крестцово-подвздошных суставов и обнаружить начальные костные изменения (прерывистость замыкательной костной пластинки, эрозии, субхондральный остеосклероз, псевдорасширение щели сустава).

Недостатком рентгеновской компьютерной томографии крестцово-подвздошных суставов является возможность выявления только костных изменений, не являющихся ранним признаком сакроилеита [9]. Таким образом, клиническое применение КТ для диагностики аксСПА лимитировано [8]

В связи с отсутствием специальных томографических критериев сакроилеита при проведении компьютерной томографии используются **Нью-Йоркские рентгенологические критерии АС**. Однако оказалось, что только наличие эрозий может считаться валидным критерием диагностики сакроилеита по данным компьютерной томографии. Остальные признаки

сакроилеита (изменение ширины суставной щели, склероз и др.) требуют тщательной дифференциальной диагностики и должны подтверждаться клиническими признаками воспалительного процесса. При проведении компьютерной томографии крестцово-подвздошных суставов предлагается использовать термины «отсутствие болезни», «предположительная болезнь» и «определенная болезнь» [13].

#### 4.2.6 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является на сегодняшний день самым информативным методом диагностики структурных изменений [25,33].

В связи с этим активно изучаются методические подходы к МРТ, сопоставляются различные режимы, разрабатываются методы количественной оценки полученных данных, изучается взаимосвязь зон воспаления с клиническими показателями активности АС, исследуется динамика МРТ изменений на фоне проводимой терапии [10,16,20, 21, 23,24].

Основными показаниями для МРТ является подозрение на сакроилеит (ранний АС), все случаи, требующие уточнения характера и степени изменений в осевом скелете, а также поражение энтезов и периферических суставов.

Существуют следующие режимы МРТ: T1, T2 и T2FS (Fat Saturation (с подавлением сигнала от жировой ткани)). В режиме T1 интенсивность сигнала от зоны отека и воспаления снижается, вследствие чего эта зона выглядит как более темная. Наоборот, в режиме T2 зона воспаления выглядит светлой вследствие повышенной интенсивности сигнала. При наличии характерных изменений в режимах T1 и T2 наличие воспаления и отека не вызывает сомнений. В режиме T2FS зона воспаления также имеет повышенный сигнал. Преимущество режима T2FS заключается в подавлении сигнала от жировой ткани, что позволяет правильно трактовать повышение сигнала от зоны отека и воспаления [26,27]. Альтернативой режиму T2FS является режим с введением гадолиния [16].

Выявляемые при МРТ исследования изменения делятся на воспалительные и структурные [6].

К воспалительным изменениям относится отек, визуализируемый в виде сигнала низкой интенсивности в режиме T1 и сигнала высокой

интенсивности в режимах T2 и T2FS. Воспалительные изменения анализируются в следующих структурах: костный мозг, субхондральная кость, капсула сустава, полость сустава и ретроартикулярные межкостные связки.

Структурными изменениями являются эрозии, жировая инфильтрация, формирующаяся после воспалительного отека, субхондральный склероз и анкилоз [1,2].

Эрозии визуализируются в виде неровности контуров полости суставов в режиме T1, но более четко они видны после контрастирования гадолинием. Субхондральный склероз выглядит как область сигнала низкой интенсивности, не усиливающегося после контрастирования гадолинием. Анкилоз характеризуется исчезновением полости сустава.

Для диагностики сакроилеита метод МРТ является обоснованным и перспективным, так как позволяет на ранних стадиях болезни выявлять не только структурные, но и воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах [1,2].

Приводим собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее значимость выполнения МРТ для диагностики раннего сакроилеита.

*Больной Н., 22 года, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на тупые интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся в покое, в положении лежа и максимально выраженные в ранние утренние часы. После физической нагрузки отмечалось уменьшение боли. Также больной предъявлял жалобы на резкие интенсивные боли в крестце и в ягодицах при движении без иррадиации. Указанные болевые ощущения беспокоили пациента в течение 8 месяцев.*

*Проводилось лечение НПВП, прием которых облегчал боль.*

*В анамнезе эпидемический паротит в 6 лет.*

*При осмотре выявлены симптомы Кушелевского (I, II, III), а также симптомы Макарова (I, II).*

*В общем анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. При обследовании на ревматоидный фактор получен отрицательный результат.*

*На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекции установлено наличие начальных явлений спондилеза, спондилоартроза.*

*На рентгенограммах крестцово-подвздошных сочленений патологических изменений не выявлено.*

*На МРТ крестцово-подвздошных сочленений обнаружено двухстороннее симметричное исчезновение четкости краев крестцовых и подвздошных костей, нивелировка костного рисунка этой области со значительным сужением суставной щели до 0,09-0,1 см и местами с полным ее исчезновением, субхондральный склероз подвздошных костей.*

*Данные изменения свидетельствуют о явном двухстороннем сакроилеите 2 стадии, что является важнейшим диагностическим критерием АС.*

Чувствительность МРТ составляет 54-95% для выявления сакроилеита вообще [15] и достигает 95% для диагностики раннего сакроилеита [19].

Преимущества МРТ по сравнению с рентгенографией для диагностики структурных изменений в КПС не вызывают сомнений. В исследовании Diekhoff T. с соавт. [7] чувствительность T1w МРТ для выявления эрозий КПС составила 79% по сравнению с 42% для рентгенографического метода, в отношении изменений ширины суставной щели чувствительность методов равнялась 75% и 41% соответственно, а общая «позитивность», характеризующая наличие сакроилеита составила 85% и 48% соответственно. В то же время специфичность методов существенно не различалась и составила в обоих случаях более 80%.

МРТ является полезным методом для мониторинга процессов склерозирования в крестцово-подвздошных суставах [31]. Однако специфичность рентгенографии для диагностики склеротических изменений

в КПС в исследовании Diekhoff T. с соавт. [7] оказалась выше (70%) по сравнению с МРТ (30%), хотя статистически значимых различий получено не было ( $p=0,663$ ).

С помощью МРТ можно дифференцировать активный и неактивный сакроилеит [4]

Эффективность МРТ для визуализации структурных изменений в позвоночнике сопоставима с эффективностью рентгенографического метода. Для оценки МРТ изменений в телах позвонков целесообразно использовать саггитальные томограммы [16,21,23,24].

Для визуализации задних анатомических структур (дугоотростчатые суставы, реберно-позвоночные, реберно-поперечные суставы, отростки и надостистые связки), поражение которых при раннем АС возникает в 4 раза чаще, чем поражение тел позвонков, рекомендуется выполнение томографии в аксиальных срезах [14].

На рисунке 13 представлена картина МРТ поясничного отдела позвоночника, соответствующая 4 рентгенологической стадии анкилозирующего спондилита.



**Рисунок 13 – Картина МРТ поясничного отдела позвоночника, соответствующая 4 рентгенологической стадии спондилита**  
*(наблюдение автора)*

Для диагностики энтезопатий наиболее целесообразно использование динамической МРТ с гадолинием и подавлением сигнала от жировой ткани [27]. С помощью МРТ удастся установить, что воспалительный процесс при энтезопатиях захватывает не только прилежащие мягкие ткани, но и подлежащий костный мозг, распространяясь на значительные расстояния от энтезиальной инсерции.

При наличии периферического артрита с помощью МРТ можно выявить островоспалительные изменения (синовит, капсулит, остеоит), а также проявления хронического процесса (эрозии, склеротические изменения, анкилоз).

#### **4.2.7 Ультрасонография**

Ультрасонография является чувствительным методом диагностики энтезопатий, а также внутрисуставных и периартикулярных процессов при АС [32]. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить следующие признаки энтезопатий: отек связки или сухожилия, тендинит, характеризующиеся изменением эхо текстуры связок и снижением эхогенности, перитендинит, отек мягких тканей, бурсит, лигаментоз и периостальное утолщение [25].

Разработан ультразвуковой индекс энтезопатий (Sonographic Entheseal Index (SEI)), позволяющий объективизировать поражение энтезов и контролировать эффективность проводимого лечения [3,18]. Перспективной является Допплер-ультразвуковое исследование пораженных энтезов у пациентов с АС. Обнаружена связь между ультрасонографическими изменениями в энтезах и болью, а также активностью заболевания и степенью нетрудоспособности пациентов [5].

#### 4.2.8 Сцинтиграфия с использованием пирофосфата технеция

Повышенное накопление радиоактивного пирофосфата технеция наблюдается в зоне воспаленных подвздошно-крестцовых сочленений. На начальной стадии заболевания чувствительность сцинтиграфии для диагностики раннего сакроилеита составляет 48% [19].

#### ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 4

1. Левшакова, А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике сакроилеита у больных анкилозирующим спондилитом / А.В. Левшакова, А.Г. Бочкова, Н.В. Бунчук // Медицинская визуализация. - 2008. - №2. - С. 97-103.
2. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных серонегативными спондилоартритами / А.Г. Бочкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2007. - №3 – С. 7-14.
3. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis / M. Alcalde [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66 (8). – P. 1015-1019.
4. Assessment of active and inactive sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis using quantitative dynamic contrast-enhanced MRI / M.Zhang [et al] // J.Magn.Reson.Imaging. – 2017. – Vol. 46(1). – P. 71-89.
5. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography / A. Kiris [et al] // Skeletal Radiol. – 2006. – Vol. 35(7). – P. 522-528.
6. Baraliakos, X. Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis / X. Baraliakos, W.P. Maksymowych // Best. Pract.s.Clin.Rheumatol. – 2016. – Vol. 30(4). – P. 608-623.

7. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study / T Diekhoff [et al.] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2017. – Vol. 76(9). – P. 1502-1508.
8. Computed Tomography and MR Imaging in Spondyloarthritis / A. Leone [et al] // *Radiol.Clin.North.Am.* – 2017. – Vol.55(5). – P. 1009-1021.
9. Computed tomography in the evaluation of sacroiliac arthritis / G.S. Borlaza [et al] // *Radiology.* – 1981. – Vol. 139. – P. 437-440.
10. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group / R.G. Lambert [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75(11). – P. 1958-1963.
11. Dougados, M. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy / M. Dougados, S. van der Linder, R. Juhlin // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol.34. – P.1218-1227.
12. Early detection of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study / J. Ostveen [et al] // *J.Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1953-1958.
13. Geyjer, M. The Validity of the New York Radiological Grading Criteria in Diagnosing Sacroiliitis by Computed Tomography / M. Geyjer, G.G. Gothlin, J.D. Gothlin // *Acta Radiol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1-10.
14. High frequency of inflammatory lesions in the posterior structures of the spine in patients with ankylosing spondylitis (AS): a systematic evaluation by MRI / S.M. Crowther [et al] // *Ann. Scien. Meeting.* – 2007. – Presentation number 2019.
15. How to diagnose axial spondyloarthritis early / M. Rudwaleit [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 535-543.
16. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance

- imaging / X. Baralacos [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 730-734.
17. Inflammatory spinal diseases: axial spondyloarthritis: central importance of imaging / X. Baraliakos [et al] // *Z. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 76(2). – P. 149-162.
18. Kaya, T. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis / T. Kaya, S. Bal, R. Gunaydin // *Rheumatol. Int.* – 2006. – Vol. 23. – P. 457-461.
19. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI / U. Blum [et al] // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 107-115.
20. Magnetic resonance imaging examinations of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept / M. Rudwaleit [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1305-1310.
21. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor-alpha receptor fusion protein etanercept / X. Baraliakos [et al] // *Arthr.@Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1216-1223.
22. Magnetic resonance imaging of entheses. Part 1. / M. Benjamin [et al] // *Clin. Radiol.* – 2008. – Vol. 63(6). – P. 691-703.
23. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study / J. Braun [et al] // *Arthr.@Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1646-1652.
24. Maksymowych, W.P. Magnetic resonance imaging of spondyloarthritis – avoiding the minefield (editorial). – / W.P. Maksymowych, R.G. Lambert // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 259-265.

25. Maksymowych, W.P. MRI in ankylosing spondylitis / W.P. Maksymowych // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21(4). – P. 313-317.
26. Maksymowych, W.P. Progress in spondyloarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging / W.P. Maksymowych // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11(3). – P. 222.
27. MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat suppressed T2-weighted, and STIR images / S. Mirowitz [et al] // *Amer. J. Roengenol.* – 1994. – Vol. 162. – P. 215-221.
28. Olivieri, I. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment / L. Oliveri, L. Barozzi, A. Padula // *Bailliers. Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 665-681.
29. Poddubnyy, D. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis / D. Poddubnyy, J. Sieper // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2017. – Vol. 19(9). – P. 55.
30. The nonradiographic axial spondyloarthritis, the radiographic axial spondyloarthritis, and ankylosing spondylitis: the tangled skein of rheumatology / A.N. Malaviya [et al] // *Int. J. of Rheumatol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 102-111.
31. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis / H.G. Taylor [et al] // *Br. J. Rheumatol.* – 1991. – Vol. 30. – P. 330-335.
32. Validity of enthesi ultrasound assessment in spondyloarthropathy / E. de Miguel [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 68(2). – P. 169-174.
33. Witte, T. Magnetic resonance imaging (MRI) diagnostics in axial spondyloarthritis // T. Witte, X. Baraliakos // *Z. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 54. – P. 1223-1230.

## ГЛАВА 5

### ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

#### 5.1. Общие принципы

Приоритетной задачей терапии аксСпА, как и любого другого первично хронического воспалительного ревматического заболевания, является достижение ремиссии.

Основными целями терапии АС являются:

1. уменьшение степени выраженности основных симптомов болезни (боли и скованности);
2. улучшение функционального состояния пациентов;
3. предотвращение прогрессирования заболевания;
4. купирование системных проявлений.

Терапевтическая программа при аксСпА включает:

1. Немедикаментозное лечение: обучение пациентов, лечебная физкультура, физиолечение.
2. Медикаментозное лечение: противовоспалительная терапия (НПВП, глюкокортикоиды), миорелаксанты, средства базисной терапии (синтетические и генно-инженерные лекарственные средства).

В ряде случаев возникает необходимость в хирургическом лечении.

## 5.2. Немедикаментозное лечение

Эффективность нефармакологических методов терапии аксСпА (обучение пациентов и регулярные физические упражнения) имеет категорию доказательности Ib [5].

Всех пациентов с аксСпА необходимо информировать о характере заболевания, новом режиме физической активности, необходимости приема лекарственных препаратов и побочных эффектах проводимой терапии.

Специальной диеты при аксСпА не существует. Питание должно быть сбалансированным и не приводить к накоплению избыточного веса. Необходимо настоятельно рекомендовать больным отказаться от курения как фактора риска неблагоприятного функционального прогноза.

Большое значение для функционального прогноза имеет сохранение правильной осанки, параметрами которой во фронтальной плоскости являются следующие: голова удерживается прямо; надплечья расположены на одном уровне; углы, образованные боковой поверхностью шеи и надплечий, симметричны; лопатки прилегают к грудной клетке; гребни подвздошных костей находятся на одном уровне; ромб Михаэлиса симметричный; линия остистых отростков совпадает с условной вертикальной линией, соединяющей затылочный бугор, середину крестца и середину расстояния между стопами. В саггитальной плоскости при правильной осанке условная срединная линия соединяет центр головы, передний край наружного слухового прохода, точку, расположенную на один сантиметр впереди от тела IV поясничного позвонка, центр тазобедренного сустава, точку впереди коленного сустава и середину стопы.

Для поддержания правильной осанки разработаны специальные комплексы упражнений, выполняемые у вертикальной плоскости (подъем рук через стороны вверх, подъем на носки, подъем согнутых в коленях ног,

шаги попеременно правой и левой ногами вперед, наклоны в стороны, приседания и т.д.) и упражнения с удержанием предметов на голове (подъем на носки, ходьба на носках, повороты туловища в стороны, приставные шаги, приседания, ходьба на месте и т.д.).

Пациентам можно рекомендовать следующий комплекс упражнений для формирования правильной осанки:

Упражнение 1. Исходное положение - стоя, кисти рук на затылке. Наклонить голову вперед, после чего медленно отвести ее назад, оказывая при этом несильное сопротивление руками. Выполнять 10 - 12 раз.

Упражнение 2. Исходное положение - стоя с гантелями в руках. Наклониться, прогнувшись, вперед, стараясь держать спину прямой. Отвести руки назад, прогнуться, пытаться соединить лопатки, после чего вернуться в исходное положение. Выполнять 10 - 12 раз.

Упражнение 3. Исходное положение - лежа на спине, руки вдоль туловища. Согнуть ноги, поставив ступни на пол. Поднять туловище, помогая себе локтями, ступнями и затылком, и задержаться в этом положении около 5 секунд, после чего вернуться в исходное положение. Выполнять 10 - 12 раз.

Упражнение 4. Исходное положение - лежа на спине, руки вдоль туловища. Прогнуться, опираясь о пол локтями, не поднимая таза, и задержаться в этом положении около 5 секунд, после чего вернуться в исходное положение. Выполнять 10 - 12 раз.

Упражнение 5. Исходное положение - лежа на спине, согнув ноги и держа руки вдоль туловища. Приподнять таз, помогая себе затылком и локтями, прогнуться и продержаться в этом положении 5 секунд. Выполнять 5 - 10 раз.

Упражнение 6. Исходное положение – лежа на спине, ноги выпрямленные, а руки вдоль туловища. Приподнять туловище, помогая себе головой, руками и пятками, слегка прогнуться. Выполнять 5 - 10 раз.

Упражнение 7. Исходное положение – лежа на животе, руки вдоль туловища. Затем завести руки за спину и сомкнуть их «замком». Приподнять голову, плечи, прямые руки и одну из ног, прогнуться и задержаться в этом положении на 5 секунд. Ноги следует чередовать. Выполнять 10 – 12 раз.

Упражнение 8. Исходное положение – лежа на животе, руки вдоль туловища. Затем поднять руки и положить их на затылок. Потянувшись головой в направлении стоп, приподнять голову, плечи и сомкнутые ноги. Выполнять 5 – 10 раз.

Упражнение 9. Исходное положение – лежа на животе, руки вдоль тела. Затем вытянуть руки вперед и приподнять их вместе с выпрямленными ногами, головой и плечами. Прогнуться и задержаться в этом положении на 5 секунд. Выполнять 5 – 10 раз.

Упражнение 10. Исходное положение – сидя на полу, опершись руками сзади. Приподняв таз, отвести голову назад, прогнуться и задержаться в этом положении на 5 секунд. Выполнять 10 - 12 раз.

Упражнение 11. Исходное положение – сидя на полу, опершись руками сзади. Приподняв туловище, отвести голову назад. Затем приподнять одну из ног, опираясь на другую. Ноги чередовать. Выполнять 10 – 12 раз.

Упражнение 12. Исходное положение – сидя на стуле спиной к нему. Положить голову на сиденье. Приподнять туловище, опираясь головой о стул и задержаться в этом положении на 5 секунд. Выполнять 5 -10 раз.

Больным аксСпА следует вырабатывать новый функциональный стереотип. Необходимо максимально стремиться к разгибанию позвоночника и суставов нижних конечностей, избегать длительного нахождения в фиксированном, неподвижном состоянии, чередовать сидячую работу с активным отдыхом (физкультурные паузы). Тяжелая физическая нагрузка на осевой скелет и периферические суставы, быстрый бег, прыжки, подъем тяжестей противопоказаны.

Спать необходимо на ровной жесткой поверхности, лучше всего на животе, подушка должна быть небольших размеров или вообще отсутствовать.

Сидеть надо ровно, с максимальным разгибанием в поясничном отделе позвоночника. Для профилактики легочных осложнений и увеличения дыхательной возможности рекомендуется выполнять дыхательную гимнастику, а также несколько раз в день надувать воздушный шарик.

Разработаны разнообразные варианты лечебной физкультуры для больных АС с изолированным поражением позвоночника, с поражением осевого скелета и периферических суставов. Существует облегченный комплекс упражнений.

Примерный комплекс упражнений при поражении позвоночника:

Упражнение 1. Исходное положение – лежа на спине руки вверх. Стопы на себя, потянуться пятками и руками в разные стороны. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 2. Исходное положение – лежа на спине, ноги разведены на край кушетки, стопы на себя. Завести правую ногу за левую, потянуться пяткой вперед и вернуться в сходное положение. То же другой ногой. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 3. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища. Ноги вместе с опорой на затылок, руки и пятки, поднять таз - прогнуться и вернуться в исходное положение. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 4. Исходное положение - лежа на спине, руки вдоль туловища. Поднять голову, подбородком потянуться к животу и вернуться в исходное положение. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 5. Исходное положение - лежа на спине, руки вдоль туловища. Подбородком прижаться к шее, затылком надавить на кушетку, расслабиться и вернуться в исходное положение. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 6. Исходное положение - лежа на спине, руки согнуты в локтях. Опираясь на локти поднять грудь - вдох, опуститься - выдох. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 7. Исходное положение - лежа на спине, стопы на себя. Ноги вместе, руки вдоль туловища. На 8 счетов поднять ноги на 45° и на 8 счетов опустить. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 8. Исходное положение - лежа на спине, руки за голову. Ноги вместе, стопы на себя. Приподнять корпус на 45°, задержаться и опуститься. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 9. Исходное положение - лежа на спине, ноги согнуты. Руки за голову, ноги на краю кушетки. Поднять таз, прогнуться, коленями потянуться вперед и опуститься. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 10. Исходное положение - лежа на спине, ноги выпрямлены. Стопы на себя, руки вдоль туловища. Круговые движения ногами в одну и в другую сторону. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 11. Исходное положение - лежа на спине, ноги вместе. Стопы на себя. Сесть на кушетку, руками потянуться к носкам и медленно лечь. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 12. Исходное положение - лежа на боку. Два колена поднести к груди, лбом потянуться к коленям и выпрямляя прямые ноги назад прогнуться. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 13. Исходное положение - лежа на боку. Стопы на себя. Приподнять две ноги вверх и опустить. Переворот на другой бок через живот. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 14. Исходное положение - лежа на животе. Руки под лоб. Напрячь ягодицы. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 15. Исходное положение - лежа на животе. Руки на пояс. Поднять корпус, поворот в сторону, посмотреть на пятку и вернуться в исходное положение. То же в другую сторону. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 16. Исходное положение - лежа на спине, руки вдоль туловища. Носки потянуть, поднимать и опускать прямые ноги. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 17. Исходное положение - лежа на спине, руки в стороны. Пальцы сжать в кулак, поднять корпус - прогнуться, соединить лопатки, подбородком тянемся к груди. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 18. Исходное положение - лежа на спине, руки согнуты в локтях. Опираясь на локти (предплечье), поднять корпус - прогнуться и опуститься. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 19. Исходное положение - лежа на спине, руки на пояс. Поднять корпус, наклон корпуса вправо - влево, опуститься. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 20. Исходное положение – стоя на четвереньках. Прогнуться корпусом, голову наверх, выгнуться - голову вниз. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 21. Исходное положение – стоя на четвереньках. Сесть себе на пятки, руками потянуться как можно больше вперед, тазом назад. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 22. Исходное положение – стоя на четвереньках. «Подлезание под забором». Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 23. Исходное положение - лежа на животе. Носки натянуть, руки вперед. Поднять ноги и руки вверх, руками сделать 10 раз ножницы и опуститься. Повторять 10 – 12 раз.

Упражнение 24. Исходное положение - лежа на спине, ноги согнуты. Руками обхватить колени. Раскачаться и сесть на кушетку. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 25. Исходное положение - лежа на спине, ноги вместе, стопы на себя. Руки за голову. Приподнять две ноги на 5 см - корпус на 45°, задержаться и опуститься. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 26. Исходное положение – стоя у гимнастической стенки. Наклоны к стене – стоя боком. Стоя спиной к стене - прогнуться назад. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 27. Исходное положение – стоя у гимнастической стенки. Повороты корпуса назад. В одну и в другую сторону. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 28. Исходное положение – стоя у гимнастической стенки. Руки на пояс. Круговые движения корпусом. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 29. Исходное положение – стоя у гимнастической стенки. Махи руками и ногой назад. Повторять 8 – 10 раз.

Примерный комплекс упражнений при поражении периферических суставов:

Упражнение 1. Исходное положение – лежа на спине. Правую руку вверх, ноги развести, стопы на себя. Потянуться правой рукой вверх, а левой пяткой вниз. То же - другая рука и нога. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 2. Исходное положение – лежа на спине, руки за голову, ноги согнуты. Два колена поднести к груди. Круговые движения в тазобедренных суставах. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 3. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища, ноги согнуты.

Упражнение 4. Исходное положение - лежа на спине, ноги прямые, руки к плечам. Круговые движения в плечевых суставах. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 5. Исходное положение – лежа на спине, ноги согнуты. Правой стопой обхватить левый голень и водить стопой вверх - вниз по голени (от колена до пятки). То же другой ногой. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 6. Исходное положение – лежа на спине, ноги прямые. Сгибая ноги в коленях (стопы от кушетки не отрывать), потянуться пятками к ягодицам и вернуться в исходное положение.

Упражнение 7. Исходное положение – лежа на спине, ноги прямые, стопы на себя. Согнуть ноги в коленях, выпрямить ноги вверх на 90°, согнуть

в коленях и выпрямить ноги. Всё упражнение ноги на весу. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 8. Исходное положение – лежа на спине, руки за голову, ноги прямые. Опираясь на локти и соединяя лопатки, приподнять грудной отдел позвоночника. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 9. Исходное положение – лежа на спине, ноги развести, руки на пояс. Приподнимая корпус, выполнять круговые движения корпусом лежа, в одну и в другую сторону. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 10. Исходное положение – лежа на спине, носки натянуты, руки вдоль туловища. Ногами выполнить «ножницы». Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 11. Исходное положение - лежа на боку, стопы на себя. Поднять две ноги вверх и вернуться в исходное положение.

Упражнение 12. Исходное положение - лежа на боку. Колени поднести ко лбу, сгруппироваться, выпрямляя ноги назад, прогнуться. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 13. Исходное положение - лежа на животе. Руки под лоб. Напрягать ягодицы. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 14. Исходное положение - лежа на животе, руки на пояс. Поднять корпус - прогнуться, наклон корпусом вправо - влево и опуститься. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 15. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища, носки натянуть. Поднять обе ноги вверх, держать, опустить. Повторить 8 – 10 раз.

Упражнение 16. Исходное положение – лежа на животе, руки на затылке. Поднять корпус вверх, прогнуться и опуститься. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 17. Исходное положение – лежа на спине, руки вперед. Носки натянуть, поднять ноги вверх и одновременно поднять туловище, а руками 10 раз сделать «ножницы». Опустить. Повторять 10 – 15 раз.

Упражнение 18. Исходное положение – лежа на спине, ноги согнуты в коленях. С махом рук сесть на кушетку, грудью коснуться колен и лечь. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 19. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища. Два колена поднести к груди, выпрямляя ноги вверх, опустить их вниз на кушетку. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 20. Исходное положение – лежа на спине. Всем телом вдавиться в кушетку. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 21. Исходное положение – лежа на спине. Руки вверх, стопы на себя. Потянуться пятками и руками и расслабиться. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 22. Исходное положение – стоя. Руки на пояс. 1 – наклон вправо, левую руку вверх, 2 - И.п., 3 - наклон влево, правую руку вверх, 4 – исходное положение. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 23. Исходное положение – стоя. Круговые движение корпусом. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 24. Исходное положение – стоя. Руки на пояс. Поворот корпуса вправо, правой рукой тянемся назад, исходное положение, то же в другую сторону. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 25. Исходное положение – стоя у стенки. Прижаться к стене затылком, лопатками, руками, ягодицами, икрами и пятками в течение 5 минут.

Примерный облегченный комплекс упражнений при АС:

Упражнение 1. Исходное положение - лежа на спине, ноги на краю кушетки. 1 - руки вверх, вдох, 2 - опустить, выдох. Повторять 3- 4 раза.

Упражнение 2. Исходное положение - лежа на спине, ноги на краю кушетки. Правую руку поднять вверх - потянуться и одновременно тянемся левой пяткой вниз. То же другой рукой и ногой. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 3. Исходное положение - лежа на спине, ноги на краю кушетки. Руки поставить на локти. Круговые движения кистями и стопами. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 4. Исходное положение - лежа на спине, ноги на краю кушетки, руки согнуты. Опираясь на локти, 1 - поднять грудь – прогнуться вдох, 2 – исходное положение - выдох. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 5. Исходное положение - лежа на спине, руки за голову. Локти перед собой соединить, развести локти - лопатки соединить. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 6. Исходное положение - лежа на спине, ноги согнуты в коленях. Поднять таз, прогнуться и напрячь ягодицы, исходное положение. Повторить 6 – 8 раз.

Упражнение 7. Исходное положение – лежа на спине. Стопы на себя. Приподнять две ноги на 5 см - считать до 10 - опустить. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 8. Исходное положение – лежа на спине. Затылком, лопатками и руками надавить на кушетку (5-7 сек) и расслабиться. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 9. Исходное положение – лежа на спине. Надавить поясницей и ягодицами на кушетку (5-7 сек). Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 10. Исходное положение – лежа на спине. Руки вверх - вдох; на выдохе сесть на кушетку, наклон к носкам и исходное положение. Повторять 7 – 8 раз.

Упражнение 11. Исходное положение – лежа на спине, ноги согнуты. Лопатками прижаться к кушетке. Раскачивать колени в стороны. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 12. Исходное положение – лежа на боку. Потянуться рукой вверх, ногой вниз потянуться и прогнуться и вернуться в исходное положение. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 13. Исходное положение – лежа на боку. Носки на себя. Поднять обе ноги вверх, опустить. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 14. Исходное положение – лежа на животе. Руки под лоб. Напрячь ягодичцы. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 15. Исходное положение – лежа на животе. Руки на пояс. Поднять соединить лопатки, и вернуться в исходное положение. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнени 16. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища. Потянуть правый носок. Поднять прямую правую ногу вверх (таз не отрывать) и вернуться в исходное положение. То же другой ногой. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 17. Исходное положение – лежа на животе, руки вперед. Приподнять корпус, руками имитировать плавание стилем «басс». Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 18. Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища. Носки потянуть. Поднять две ноги вверх, задержать и опустить. Плечами прижаться к кушетке. Повторять 8 – 10 раз.

Упражнение 19. Исходное положение – лежа на животе, руки вперед. «Лодочка» - поднять руки и ноги вверх и вернуться в исходное положение.

Упражнение 20. Исходное положение – лежа на спине, ноги согнуть. Руками обхватить колени – «качалочка», качаться вперед – назад. Повторять 6 – 8 раз.

Упражнение 21. Исходное положение – лежа на спине. Руки вверх, стопы на себя. 1 - потянуться руками и пятками, 2 - руки через стороны вниз. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 22. Исходное положение – сидя на стуле. Руки на пояс. 1 – лопатки соединить, прогнуться, 2 - локти вперед, спину округлить. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 23. Исходное положение - сидя на стуле. 1 - поворот корпуса с прямой рукой назад, 2 – исходное положение, 3 - поворот в другую сторону, 4 – исходное положение. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 24. Исходное положение - сидя на стуле. 1 - руки прямые развести в стороны, лопатки соединить, 2 - руки вниз, спина прямая. Повторять 4 – 6 раз.

Упражнение 25. Исходное положение - сидя на стуле. На вдох живот выпятить, на выдохе - втянуть. Повторять 4 – 6 раз.

Занятия лечебной физкультурой (ЛФК) являются одним из доказанных эффективных методов воздействия на течение аксСпА (категория доказательности Ib) [5,35,129].

Основной целью ЛФК является сохранение объема движений в позвоночнике, укрепление мышц спины. При хронической боли заниматься ЛФК необходимо каждый день, при острой боли – по мере ослабления болевого синдрома. Наиболее эффективны комплексы упражнений, направленные на верхний плечевой пояс, шейный отдел позвоночника и грудную клетку [17].

Разработаны специальные домашние программы физических упражнений, однако эффективность ЛФК у пациентов, занимающихся с инструктором выше, чем у больных, занимающихся самостоятельно [17].

Перспективным направлением терапии аксСпА является Spa-Exercise терапия, которой называется комплексное применение физических методов (физические упражнения, коррекционная терапия, гидротерапия, спортивные занятия) [49].

Пациенты, комбинирующие ЛФК со Spa-терапией, имеют меньшую функциональную недостаточность, чем пациенты, которые занимаются только лечебной физкультурой [48].

Доказана эффективность коррекционной терапии, включающей лежание на разгибающей кровати и использование антикифозного корсета при прогрессировании кифоза шейного отдела позвоночника [55].

При умеренной и низкой активности заболевания показан систематический общий массаж спины. Всем пациентам рекомендуется

регулярно измерять рост и расстояние «затылок – стена» для контроля развивающейся деформации позвоночника.

Из физиотерапевтического лечения наибольшей эффективностью обладает гидротерапия и бальнеотерапия (радоновые и нафталановые ванны). Получены интересные данные о влиянии общей гипертермии тела, достигаемой при бальнеотерапии, на уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6). У пациентов с аксСпА общая гипертермия вызывает снижение сывороточных концентраций указанных цитокинов на 40-50%, что в определенной степени может объяснить терапевтический эффект от данных процедур [173].

Отмечена высокая эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с аксСпА [54].

### **5.3. Медикаментозное лечение**

Боль при аксСпА имеет воспалительный характер, поэтому первой линией терапии НПВП [1], в то время как простые анальгетики при заболевании демонстрируют низкую эффективность.

Эффективность НПВП имеет категорию доказательности Ib [5].

Противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффекты НПВП связаны с подавлением ими активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) или его изофермента – ЦОГ-2. Подавление активности изофермента ЦОГ-1, обладающего цитопротективными свойствами, приводит к развитию побочных эффектов НПВП – эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, нефротоксичности, нарушению агрегации тромбоцитов и т.д.

Неселективные НПВП подавляют активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-. Из них наиболее часто используются:

- Производные фенилуксусной кислоты:

- Диклофенак 75-150 мг/сутки в 2 приема;
- Производные пропионовой кислоты:
  - Ибупрофен 1200-3200 мг/сутки в 4 приема;
  - Напроксен 0,5–0,75 2 раза в день внутрь.
- Производные индолуксусной кислоты:
  - Индометацин 75-150 мг/сутки в 3-4 приема;
- Оксикамы.
  - Пироксикам 10-20 мг/сутки в 1 прием;
  - Лорноксикам 8-16 мг/сутки в 2 приема.

Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют активность ЦОГ-2, а на ЦОГ-1 оказывают более слабое воздействие, чем неселективные НПВП. К этой группе относятся:

- Нимесулид 200-400 мг/сутки в 2 приема;
- Мелоксикам 7,5-15 мг/сутки в 1 прием.

Селективные НПВП избирательно подавляют активность ЦОГ-2. К этим препаратам относятся коксибы:

- Целекоксиб 200-400 мг/сутки в 2 приема.
- Эторикоксиб 90 мг в сутки и др.

Селективные ингибиторы ЦОГ-3 оказывают анальгетическое и жаропонижающее воздействие за счет угнетения активности ЦОГ-3, расположенной в задних рогах спинного мозга и коре головного мозга. К этим препаратам относится ацетаминофен (парацетамол), используемый в дозе до 2 г в сутки. Препарат может комбинироваться с другими НПВП.

Одним из основных неблагоприятных эффектов НПВП является гастро- и энтеротоксичность, способность индуцировать эрозивные и язвенные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, вызывать кровотечения. При блокировании ЦОГ-1 происходит подавление синтеза простаноидов, угнетаются защитные свойства слизистой оболочки желудка, повышается чувствительность к воздействию кислоты и пепсина. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки, связанная с приемом НПВП,

сопровождаясь повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений, называется НПВП-индуцированной гастропатией.

К факторам риска НПВП-индуцированной гастропатии относятся:

1. Пожилой возраст (старше 65 лет);
2. Поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвы, кровотечения);
3. Прием высоких доз НПВП;
4. Сочетанный прием нескольких НПВ, включая низкие дозы аспирина;
5. Коморбидные состояния (сопутствующая патология, в том числе сердечно-сосудистая);
6. Прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов;
7. Инфекция *Helicobacter pylori*.

Пациентам с факторами риска НПВП-гастропатии необходимо назначать, прежде всего, селективные НПВП, а также с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений – блокаторы протонной помпы.

При длительном приеме НПВП у пациентов необходимо учитывать факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что НПВП могут вызывать повышение артериального давления.

Сочетанное применение НПВП снижает эффективность антигипертензивных препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, диуретиков.

Препараты из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 могут способствовать тромбообразованию у больных с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Ибупрофен и индометацин блокируют антитромботический (антиагрегантный) эффект малых доз аспирина (диклофенак таким свойством практически не обладает).

Применение любого препарата из группы НПВП уменьшает выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты, принимающие НПВП и имеющие склонность к тромбообразованию, а также сердечно-сосудистые факторы риска нуждаются в назначении низких доз аспирина.

При аксСпА НПВП обладают не только симптом-модифицирующей активностью, но и оказывают своеобразное базисное действие, влияют на течение заболевания и его прогноз [34,130].

Есть доказательства того, что регулярный прием НПВП способен замедлить образование синдесмофитов и оссификацию позвоночника [131].

Исходя из патогенетических возможностей НПВП, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту сразу после установления диагноза [34].

Пациенты с аксСпА принимают НПВП всю жизнь, поэтому чрезвычайно важной задачей ревматолога является сделать правильный выбор препарата из данной группы с учетом оценки его эффективности и безопасности в каждом отдельном случае. У пациентов с АС оправдано чередование нескольких НПВП с целью выбора наиболее эффективного лекарственного средства для конкретного больного.

Препаратами выбора при аксСпА являются производные индолуксусной кислоты, в частности, индометацин в дозе 50-75 мг в сутки с последующим повышением дозы при хорошей переносимости до 150 мг в сутки. Однако широкое применение препарата сдерживается вследствие его высокой частоты нежелательных явлений [172].

Используется диклофенак в дозе 100 мг в сутки, причем препарат сравним с индометацином по эффективности, но превосходит его по переносимости [111].

Распределение приема НПВП в течение суток должно осуществляться с учетом индивидуального ритма болей у каждого пациента.

Показаниями для назначения ингибиторов ЦОГ-2 являются плохая переносимость не менее двух неселективных НПВП (обычно диклофенака и индометацина), высокий риск развития язв желудочно-кишечного тракта (например, язвенный анамнез), а также развитие НПВП-гастропатии при использовании классических НПВП [1].

Рекомендуется применять мелоксикам в дозе 15 мг в сутки или нимесулид в дозе 200 мг в сутки. Доказана эффективность использования при АС целекоксиба в дозе 200 мг в сутки. Однако не изучена безопасность применения данного препарата в течение длительного времени (на протяжении 1 года и более) [140].

При аксСпА в первой части исследования [94] пациентов рандомизировали в группы эторикоксиба 90 мг и 120 мг в сутки, напроксена 1000 мг в сутки и плацебо. Длительность исследования составила 6 недель. Во второй части исследования пациенты, рандомизированные в группу эторикоксиба или напроксена, продолжали получать назначенную терапию. В группе пациентов, получавших плацебо, их снова рандомизировали в одну из трех групп терапии. Динамику состояния оценивали по уровню боли в спине, активности заболевания и подвижности позвоночника. Эффективность эторикоксиба превосходила плацебо в обеих дозировках. Эффективность эторикоксиба оказалась выше, чем напроксена. В первой части исследования различий по прекращению терапии не было [94].

В мета-анализе 2015 года [185] продемонстрирована эффективность эторикоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом в отношении купирования боли по сравнению с плацебо при хорошем профиле безопасности, что позволило препарату занять выгодную позицию в суммарной матрице эффективности и безопасности НПВП при данном заболевании.

Несмотря на доказанную эффективность НПВП при аксСпА, около 20% пациентов сохраняют высокую активность воспалительного процесса на фоне регулярного использования данных препаратов.

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают мощное противовоспалительное действие, превышающее по силе действие НПВП. ГК блокируют синтез провоспалительных цитокинов и простагландинов, оказывают антипролиферативный эффект.

Назначение ГК должно осуществляться только врачом-ревматологом с учетом факторов риска реализации побочных эффектов терапии, основными из которых являются: сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз, отеки, гипокалиемия), гормонально-метаболические (гиперкортицизм, стероидный сахарный диабет, остеопороз, вторичная аменорея, гирсутизм, импотенция, остеонекроз), желудочно-кишечные (усиление аппетита, тошнота, рвота, пептические язвы), кожные (стрии, истончение кожи), психоневрологические (психические расстройства), повышение восприимчивости к инфекциям, нарушение заживления ран.

Существуют следующие варианты ГК терапии при аксСпА:

Системная терапия ГК *per os*.

Прием ГК внутрь используется только короткими курсами при наличии системных проявлений. Длительный прием небольших доз ГК внутрь уступает по эффективности НПВП, особенно при наличии у больного спондилита, артрита, сакроилеита. При развитии лихорадки, поражения сердца, аорты, увеита показано назначение ГК внутрь в суточной дозе 15-20 мг по преднизолону или 12-16 мг по медролу в течение 4-6 недель. Длительное использование ГК не оправдано из-за низкой эффективности и высокой частоты развития побочных явлений, большей, по сравнению с таковой при ревматоидном артрите [52].

Системная терапия высокими дозами ГК (пульс-терапия).

Показания:

1. Тяжелые системные проявления аксСпА;
2. Спондилит, коксит, тяжелый периферический полиартрит, рефрактерные к терапии НПВП;
3. Стойкая высокая активность аксСпА.

Пульс-терапия позволяет достигнуть быстрого, но непродолжительного (от 3 до 12 недель) подавления активности воспалительного процесса. Предпочтение отдается метилпреднизолону для внутривенного введения, так

как он является более активным и длительно действующим по сравнению с преднизолоном. Препарат в дозе 1000 мг и более оказывает так называемый негеномный эффект, обусловленный рецепторным механизмом, наступающий через 1-2 минуты от начала введения. Обычно разводится препарат в 250 мл физиологического раствора, время инфузии 35-40 минут. Можно использовать дексаметазон в дозе 60-120 мг однократно или в течение 2-3 последовательных дней подряд или с интервалами в 1-2 дня) [172].

#### Локальная терапия ГК.

Локальная терапия подразумевает внутрисуставное, периартикулярное и перизентезиальное введение микрокристаллических препаратов ГК [25].

Преимущество локальной терапии состоит во введении ГК непосредственно в очаг воспаления. Показанием для локальной терапии является необходимость быстро подавить активный местный воспалительный процесс.

При выраженном мышечном гипертонусе показан прием центральных миорелаксирующих препаратов (мидокалм, сирдалуд). Мидокалм (толперизон) назначается 100-150 мг в сутки. Более быстрый эффект достигается при внутримышечном введении препарата. Сирдалуд назначается по 2-4 мг 2-3 раза в сутки.

Средства традиционной базисной терапии при АС находят ограниченное применение.

Механизм базисного эффекта сульфасалазина связан с подавлением активности липооксигеназы, ЦОГ-2, ингибированием метаболизма и транспорта фолиевой кислоты, индукцией апоптоза макрофагов, подавлением синтеза иммуноглобулинов, антиоксидантной активностью, подавлением синтеза матриксных металлопротеиназ, блокированием синтеза ДНК в лимфоцитах, подавлением экспрессии ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-8, ингибированием ядерного фактора транскрипции  $\beta$  и др.

Назначается препарат по 0,5 г внутрь 1 раз в день в течение недели, затем доза наращивается по 0,5 г еженедельно до достижения 2,0 г в сутки. Действие препарата начинается через 6-8 недель от начала применения. Наибольший эффект следует ожидать через 12-16 недель от начала терапии. О рефрактерности к препарату говорят в случае отсутствия динамики после терапии продолжительностью 4-6 месяцев. Допускается назначение 3 грамм препарата в сутки.

Считается, что сульфасалазин показан только в случае периферического артрита у пациентов с аксСпА, а при поражении осевого скелета использование препарата оказывается неэффективным [83].

Препарат следует рекомендовать пациентам с ранним аксСпА, при наличии высоких уровней СОЭ, а также при периферическом артрите [43,83].

Сульфасалазин включен в рекомендации ASAS/EULAR как препарат для лечения пациентов с аксСпА, имеющих периферический артрит и энтезопатии [21].

Метотрексат относится к группе антиметаболитов, ингибирует дигидрофолатредуктазу, которая участвует в превращении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, которая необходима для синтеза нуклеотидов. Тем самым метотрексат обеспечивает торможение синтеза, репарации ДНК и нарушение клеточного митоза. Это приводит к угнетению пролиферации Т- и В-лимфоцитов, подавлению синтеза антител и образования иммунных комплексов. В низких дозах метотрексат способствует уменьшению продукции аденозина в очагах воспаления. Препарат подавляет секрецию провоспалительных цитокинов, угнетает активность металлопротеиназ, что препятствует деструктивным процессам.

Начальная доза метотрексата 7,5 мг в неделю внутрь (каждую неделю в течение 2-х последовательных дней в 3-4 приема с интервалом в 12 часов). При плохой переносимости приема метотрексата внутрь за счет диспепсических явлений возможно его введение в той же дозе парентерально (внутримышечно или внутривенно).

После первичного назначения метотрексата оценка эффективности его применения проводится через 6-8 недель, при необходимости доза повышается на 2,5-5 мг. Повторную оценку эффективности терапии проводят через 4-6 недель. Нарастивание дозы прекращается при достижении 20-25 мг в неделю или при развитии побочных эффектов. На фоне терапии метотрексатом необходимо назначать фолиевую кислоту (5 мг в неделю через 24 часа после приема последней дозы метотрексата или по 1 мг в день 5 дней в неделю, исключая дни приема метотрексата).

При исследовании эффективности терапии метотрексатом по сравнению с плацебо (в течение 24 недель) и комбинированной терапии метотрексатом и напроксеном по сравнению с монотерапией напроксеном (в течение 12 месяцев) у больных не отмечено существенной динамики таких показателей, как функциональная недостаточность, боль, подвижность позвоночника, боль в периферических суставах и энтезах, изменения на рентгенограммах позвоночника и оценка глобального самочувствия пациента.

Таким образом, убедительных доказательств эффективности терапии метотрексатом при аксСпА нет [42,122].

Использование метотрексата целесообразно при периферическом артрите и синовите, не поддающихся лечению НПВП и сульфасалазином, а также при высокой активности заболевания [122].

Эффективность использования препарата при поражении осевого скелета не доказана, и в официальных рекомендациях ASAS по медикаментозной терапии аксСпА метотрексата нет [21].

Лефлуномид обладает антипролиферативным, противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Ингибирует дегидрооротат дегидрогеназу, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов посредством блокирования синтеза ДНК, ограничивает экспрессию рецепторов к ИЛ-2, синтез провоспалительных медиаторов, индуцированный ФНО- $\alpha$ , подавляет экспрессию клеточных молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ в синовиальной жидкости. Препарат назначается внутрь по 100 мг в сутки

первые 3 дня, затем постоянно по 20 мг в сутки. Оценку эффективности проводят через 4-6 недель от начала лечения [159].

Эффективность лефлуномида при аксСпА не доказана, препарат не рекомендован для медикаментозной терапии при изолированном аксиальном поражении, может использоваться при периферическом артрите.

#### Генно-инженерные базисные препараты (ГИБП)

Использование ГИБП дает результаты, позволяющие надеяться на возможность контроля над прогрессированием клинических вариантов аксСпА, характеризующихся высокой активностью, рефрактерной к НПВП, быстрыми структурными изменениями осевого скелета и периферических суставов [191].

ГИБП объединяют лекарственные средства, способные селективно действовать на определенные компоненты воспалительного процесса. Основные противовоспалительные эффекты биологической терапии реализуются за счет блокирования моноклональными антителами эффектов провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул (адгезинов, интегринов и др.), а также связаны с использованием цитокинов с противовоспалительной активностью.

ГИБП, прежде всего блокаторы ФНО-альфа, при лечении аксСпА демонстрируют наибольшую эффективность по сравнению, в частности, с РА. Эффективность использования ГИБП при аксСпА имеет категорию доказательности Ib [131].

ГИБП существенно облегчают симптомы аксСпА [182], расширяют объем движений, уменьшают проявления воспалительных изменений в позвоночнике по данным МРТ [56,182,184], улучшают качество жизни пациентов [37,56,150].

Из группы ингибиторов ФНО-α при аксСпА успешно используются инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб [71, 149,179].

Анализируя результаты рандомизированных, плацебо контролируемых исследований по использованию инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба

при аксСпА, можно сделать вывод, что все препараты эффективны в равной степени [15].

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ . На 25% он состоит из мышинового, а на 75% - из человеческого иммуноглобулина G1. Инфликсимаб блокирует растворимый, связанный с рецептором и мембраносвязанный ФНО- $\alpha$ , что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, тормозит продукцию ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8 и ИФН- $\gamma$ . Препарат подавляет экспрессию молекул адгезии (VCAM-1 и Е-селектина), которые активируют клетки сосудистого эндотелия.

Инфликсимаб зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения аксСпА. Драматическое улучшение (значительное уменьшение болей в позвоночнике, скованности или их полное исчезновение, существенное подавление активности воспалительного процесса) наступает уже после одной инфузии препарата.

Наиболее эффективен инфликсимаб при аксиальной форме аксСпА, которая практически не поддается терапии традиционными базисными средствами. У пациентов с аксСпА, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг каждые 6 недель, через 24 недели отмечено значительное снижение уровня ИЛ-6, VEGF, и С-реактивного белка по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, принимавших плацебо.

Наилучшими «ответчиками» на проводимую терапию инфликсимабом оказались пациенты с исходно более высокими концентрациями ИЛ-6 и уровнем С-реактивного белка.

Установлена зависимость между снижением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и уменьшением воспалительных проявлений заболевания по данным МРТ [108].

На фоне терапии инфликсимабом отмечено снижение концентраций MMP-3 и VEGF, а также увеличение уровня специфической для костной

ткани щелочной фосфатазы (Bone Alkaline Phosphatase (BALP)).

Установлена отрицательная зависимость между уровнем ММР и концентрацией BALP, что позволяет предположить, что остеонеогенез при АС возникает при угасании воспаления и, по-видимому, является частью процесса выздоровления [158].

Данное предположение подтверждается отсутствием у ингибиторов ФНО- $\alpha$  способности подавлять остеонеогенез, что продемонстрировано на модели аксСпА у лабораторных животных. Использование этанерсепта у мышей с клиническими признаками заболевания приводит к снижению активности воспаления, но не противодействует остеонеогенезу [95].

Данный факт объясняет результаты исследования, которое показало, что образование синдесмофитов у пациентов с аксСпА не подавляется, несмотря на терапию блокаторами ФНО- $\alpha$  в течение 2 лет. Следовательно, максимально раннее купирование воспалительного процесса при аксСпА, в том числе с помощью антицитокиновых препаратов, является необходимым условием для контроля над процессом остеонеогенеза [70,147].

Установлено не только симптом-модифицирующее, но и патогенетическое действие ингибиторов ФНО- $\alpha$ . С помощью МРТ удалось показать, что терапия анти-ФНО- $\alpha$  препаратами значительно уменьшает проявления воспалительного процесса в позвоночнике. При продолжительном лечении инфликсимабом удается поддерживать состояние ремиссии на протяжении 3 и более лет. При отмене препарата и развитии обострения возобновление терапии вновь позволяет подавить активность воспалительного процесса [108].

Инфликсимаб назначается в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель. Продолжительность инфузии препарата 2 часа. Во время введения инфликсимаба и в первые 2 часа после введения возможно развитие

инфузионных реакций, для предотвращения которых вводятся антигистаминные средства и парацетамол.

Назначение и введение биологических препаратов должен проводить только врач-ревматолог, имеющий опыт работы с этими лекарственными средствами.

Противопоказания для введения инфликсимаба: гиперчувствительность к мышиному белку, застойная сердечная недостаточность, ВИЧ, вирусные гепатиты, септические состояния, туберкулез, хронические инфекционные процессы (пиелонефрит, остеомиелит и др.), злокачественные опухоли, беременность, лактация.

Инфликсимаб является относительно безопасным препаратом [74]. При его использовании возможно развитие инфузионных реакций непосредственно во время введения препарата или в течение 1-2 часов после окончания введения.

Побочные эффекты инфликсимаба:

1. Аллергические реакции;
2. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боли, нарушение функции печени и др.;
3. Симптомы поражения нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, депрессия, демиелинизирующие нейропатии [116];
4. Инфекционные процессы [27,40] преимущественно дыхательных путей [146] и мочевыводящего тракта, туберкулез [174,182];
5. Изменение кроветворения: гемоцитопения;
6. Конъюнктивит, кератоконъюнктивит и другие поражения глаз;
7. Кожные изменения: гипер- и депигментация, алопеция, онихомикоз, экзема, себорея, фурункулез, псориаз [7,112] и псориазиформные кожные реакции [84];
8. Волчаночноподобный синдром, сопровождающийся появлением в крови антинуклеарных антител [62, 63,64,112].

Высокая стоимость биологических препаратов, наличие серьезных побочных эффектов [39], а также неопределенность долговременного болезнь-модифицирующего эффекта [30] обуславливают жесткий отбор пациентов для проведения терапии биологическими агентами.

Предполагают, что предикторами эффективности применения анти-ФНО- $\alpha$  препаратов является исходно высокий уровень С-реактивного белка [35,38], небольшая продолжительность болезни, молодой возраст, низкий показатель BASFI, высокий уровень BASDAI [141].

Результатом работ, направленных на изменение соотношения человеческого и мышинового компонентов в структуре молекулы лекарственных средств на основе антител к ФНО- $\alpha$  явилось создание нового поколения биологических препаратов. Среди них Адалimumаб (Хумира), в котором антитела к ФНО- $\alpha$  являются полностью человеческими иммуноглобулинами, а также Голимумаб.

Главным клиническим исследованием по адалimumабу является исследование ATLAS [71], результаты которого убедительно свидетельствуют об эффективности препарата, что подтверждается значимой положительной динамикой таких показателей, как боль и скованность в позвоночнике, число болезненных энтезов, функциональная недостаточность, BASDAI, уровень С-реактивного белка. Первые признаки улучшения состояния пациентов наступали на 2 неделе от начала лечения, максимальный эффект наблюдался через 8-12 недель приема препарата.

Отмечено отсутствие динамики таких показателей, как тест Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки, расстояние «затылок-стена». Не доказана эффективность использования препарата у пациентов, имеющих поражение периферических суставов [161 179,180].

Получены результаты исследования эффективности голимумаба в дозе 50 мг и 100 мг подкожно по сравнению с плацебо в исследовании GO-RAISE. Через 14 недель применения препарата критерии улучшения ASAS20 были достигнуты у 59,4% пациентов, получавших 50 мг голимумаба, у 60%

пациентов, получавших препарат в дозе 100 мг по сравнению с 21,8% пациентов, получавших плацебо. Таким образом, голимумаб оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения АС [73,133].

Чрезвычайно важным вопросом является эффективность применения блокаторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с ранним АС, при наличии активного воспалительного процесса, но без рентгенологического подтверждения патологических процессов в осевом скелете.

Проведено исследование эффективности использования адалимумаба у пациентов с ранним АС. В ходе исследования в течение 12 недель критерии ASAS40 были достигнуты у 54% пациентов по сравнению с 12% в группе лиц, получавших плацебо [77].

В подгруппе пациентов с длительностью болезни менее 3 лет ответ по критериям ASAS40 был достигнут у 80%. Сходные результаты получены при лечении пациентов с АС продолжительностью менее 3 лет инфликсимабом. Частичная ремиссия в этом исследовании была достигнута у 55% пациентов [10].

Таким образом, терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  оказывается максимально эффективной при раннем АС (в течение первых 2 лет).

Доказана эффективность лекарственных средств на основе растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$  [87].

Этанерцепт – рекомбинантный протеин, димер, состоящий из двух молекул растворимой, внеклеточной лиганд-связывающей части р75 человеческого рецептора ФНО- $\alpha$ , является Fc фрагментом человеческого IgG1, связывает ФНО- $\alpha$  и лимфотоксин-альфа [88,89,99]. Благодаря димерности этанерцепт может связать две молекулы ФНО- $\alpha$ , в эксперименте *in vitro* препарат в 50-1000 раз более эффективен, чем мономерные растворимые рецепторы ФНО в отношении нейтрализации активности цитокина [88]. Связывание ФНО- $\alpha$  и этанерцепта блокирует взаимодействие цитокина с его собственными рецепторами на поверхности клеток,

вследствие чего ФНО- $\alpha$  не может проявить свои провоспалительные свойства.

Этанерцепт занимает лидирующие позиции в ряду средств достижения ремиссии при аксСпА. У взрослых пациентов с активным аксСпА применение препарата в рекомендуемых дозах значительно снижает активность заболевания в соответствии к критериями ASAS20 в больших (более 250 человек) международных исследованиях продолжительностью 12-24 недели [45,76,86]. Кроме того терапия этанерцептом значительно эффективнее плацебо [86] или сульфасалазина в рекомендованных дозах (исследование ASCEND) [45] в отношении редуцирования активности заболевания, со значительно большей частотой достижения улучшения по критериям ASAS20, ASAS50, ASAS70 и ASAS5/6, а также BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) для этанерцепта. Этанерцепт в дозе 50 мг в неделю был сопоставим с 25 мг дважды в неделю в течение 12 недель по ответу ASAS20 без значительной разницы между двумя группами по критериям ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 в любые временные точки контроля [86].

В целом, этанерцепт оказался значительно эффективнее ( $p < 0,05$ ), чем плацебо [76, 86] или сульфасалазин [45] во все временные точки наблюдения со 2-ой недели.

Значительно большее число пациентов в группе этанерцепта, чем в группе сульфасалазина [45] или плацебо [16,86] достигли частичной ремиссии. Например, в крупнейшем исследовании [86], где пациенты получали этанерцепт в дозе 50 мг еженедельно, 25 мг дважды в неделю или плацебо частичная ремиссия на 12-ой неделе достигалась достоверно чаще у пациентов, получавших ту или иную дозу этанерцепта против плацебо ( $p < 0,05$ ). В исследовании ASCEND [45] на 16-ой неделе значительно больше ( $p < 0,0001$ ) пациентов в группе этанерцепта по сравнению с группой сульфасалазина достигли частичной ремиссии (33,3% против 15,5%).

В целом, к концу исследования наблюдались существенные различия ( $p < 0,05$ ) в улучшении состояния между группами пациентов, получавших этанерцепт и плацебо [150,86] или сульфасалазин [45] по критериям ответа ASAS, уровню СРБ, СОЭ, подвижности позвоночника. Дополнительно, субанализ ASCEND установил, что лечение этанерцептом значительно ( $p \leq 0,02$ ) более эффективно чем сульфасалазин в снижении активности болезни к 16-ой неделе лечения у пациентов, имевших на скрининге по крайней мере один припухший сустав и у тех, у кого не было припухших суставов, по критериям ответа ASAS 20, ASAS 5/6, частичной ремиссии и улучшений BASDAI, BASFI и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [46].

При анализе динамики качества жизни при АС оказалось, что этанерцепт существенно ( $p < 0,05$ ) улучшал HR-QOL по сравнению с плацебо [107]. На 13-ой неделе HR-OL улучшился одинаково в группах пациентов, получавших 50 мг один раз в неделю и 25 мг два раза в неделю, и в обеих группах значительно, чем в группе плацебо [26]. В исследовании [149], длившемся 72 недели, улучшения HR-QOL сохранялись у пациентов, продолжающих получать этанерцепт ( $n=128$ ) с быстрой и продолжительной положительной динамикой HR-QOL у пациентов, переключенных с плацебо на этанерцепт ( $n=129$ ).

Эффект этанерцепта при аксСпА наблюдали в исследованиях до 192-ой недели терапии [76,167]. После 192-х недель ASAS20 (частота ответа 81%), ASAS40 (69%), ASAS5/6 (60% на 144-ой неделе) и частичная ремиссия (44%) поддерживались у пациентов, продолжающих лечение. Аналогичная частота ответа наблюдалась на 192-ой неделе у тех пациентов, кто «переключался» с плацебо на этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю. ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6, а также частота ремиссий после 168-ой недели на этанерцепте составили 82%, 68% и 40% (на 144-ой неделе) и 28% в конце расширенной фазы [76].

Первоначально результаты клинических исследований были двусмысленными в плане рентгенологического подтверждения эффективности этанерцепта в отношении редукции воспаления в позвоночнике.

В анализе, где сравнивали рентгенологическую прогрессию у реципиентов этанерцепта в открытой 24-ой недельной фазе с прогрессией у пациентов в когорте OASIS (Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study), в которой пациенты не получали блокаторы ФНО, рентгенологическое исследование в динамике предположило продолжающуюся структурную прогрессию несмотря на терапию этанерцептом [148].

С другой стороны, в субанализе [120] на 24-ой неделе наблюдения наблюдалась значительная ( $p < 0,01$ ) регрессия активного спинального воспаления в группе этанерцепта по сравнению с плацебо на 12-ой (53,7% против 12,8%) и 24-ой неделе (72,8% против 4,3%), установленная с помощью T2 MPT режима с подавлением сигнала от жировой ткани. Аналогичные улучшения по сравнению с исходным уровнем наблюдались на 12-ой и 24-ой неделе в группе этанерцепта, где активное воспаление оценивали с использованием T1 режима с контрастированием гадолинием. На 48-ой неделе в расширенной фазе этого исследования, в течение которого все пациенты получали этанерцепт, эффективное купирование активного воспаления в позвоночнике наблюдалось у тех пациентов, которые получали длительную терапию (68% улучшения) и значительно улучшалось у тех, кто был переведен на терапию препаратом после плацебо (до 40,4%).

Эффективность терапии этанерцептом в отношении редукции прогрессии у пациентов с активным и продвинутым аксСпА также подтверждается результатами небольшого ( $n=82$ ), 12-ти недельного двойного-слепого, плацебо-контролируемого, мультицентрового исследования SPINE [81] и его расширенной фазы [50]. Через 12 недель терапии этанерцептом пациенты достигли значимо больших ( $p < 0,05$ )

улучшений по сравнению с исходными величинами BASDAI, чем в группе плацебо, и в целом других параметров, включая СРБ и легочные функциональные тесты. В 12-ти недельной расширенной фазе (77 пациентов), в течение которой все пациенты получали этанерцепт, средние величины BASDAI и другие клинические и функциональные показатели значительно улучшились у пациентов, получавших этанерцепт длительно и улучшились у пациентов, переведенных на этанерцепт с плацебо [81].

В 2-х летнем наблюдении у НПВП-рефрактерных ГИБП-наивных пациентов с активным аксСпА, не было отмечено значительных различий в улучшении клинических и функциональных показателей между этанерцептом в рекомендованных дозах и инфликсимабом в рекомендованных дозах через 2 года лечения, включая ASAS 20, ASAS 40, BASDAI и BASFI [6].

В анализе 7 клинических исследований [57] лечение этанерцептом или инфликсимабом было ассоциировано со значительным уменьшением частоты обострений переднего увеита по сравнению с плацебо.

Во 2-ом периоде III фазы многоцентрового исследования [176], включавшего 215 взрослых пациентов с умеренным или высоко активным рентгенологическим аксиальным СпА, этанерцепт в дозе 50 в неделю был значительно эффективнее плацебо в отношении улучшения состояния и функции пациентов, активности системного и скелетного воспаления к 12-ой неделе. Через 12 недель значительно большая пропорция пациентов - реципиентов этанерцепта по сравнению с реципиентами плацебо достигли ответа ASAS40 (32% против 16%). Эффективность этанерцепта сохранялась в течение последующего 12-ти недельного открытого периода в котором пациенты получали этанерцепт 50 мг в неделю [176]. При рентгенологическом аксиальном спондилоартрите этанерцепт проявляет эффективность, начиная с 12-ой недели терапии в отношении купирования клинических проявлений заболевания, улучшения качества жизни,

результатов МРТ, при этом эффективность сохраняется до 48-ой недели наблюдения [44].

Чрезвычайно важным вопросом является эффективность применения блокаторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с ранним аксСпА, при наличии активного воспалительного процесса, но без рентгенологического подтверждения патологических процессов в осевом скелете.

Проведено исследование эффективности использования адалимумаба у пациентов с ранним АС. В ходе исследования в течение 12 недель критерии ASAS40 были достигнуты у 54% пациентов по сравнению с 12% в группе лиц, получавших плацебо [78].

В подгруппе пациентов с длительностью болезни менее 3 лет ответ по критериям ASAS40 был достигнут у 80%. Сходные результаты получены при лечении пациентов с АС продолжительностью менее 3 лет инфликсимабом. Частичная ремиссия в этом исследовании была достигнута у 55% пациентов [10].

Таким образом, терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  оказывается максимально эффективной при раннем АС (в течение первых 2 лет).

Биосимиляры (биоаналоги, биоподобные препараты) - это лекарственные средства, обладающие высокой подобностью к биологическому лекарственному препарату (биопрепарату), утвержденному ранее (оригинатор - биологический сравнительный препарат), с точки зрения качества, безопасности и эффективности. При этом действующее вещество биосимилярного и сравнительного препаратов практически биоэквивалентно при возможном наличии минимальных различий, связанных со своей сложной природой и методами производства этих препаратов. В настоящее время рынок биосимиляров прогрессивно расширяется. Первым биоподобным лекарственным средством стал биосимиляр инфликсимаба, являющийся результатом совместного производства компаний Celltrion и Egis. Препарат получил одобрение ЕМА 1 июля 2013 года, после чего был зарегистрирован в Грузии, Азербайджане, Казахстане, Молдавии, Чехии,

Литве, Латвии, Словакии, Польше, Венгрии, Болгарии и Румынии. В Республике Беларусь биосимиляр инфликсимаба зарегистрирован в 2013 году под названием Фламмэгис.

Утвержденными показаниями для назначения Фламмэгиса являются: РА (в комбинации с метотрексатом), болезнь Крона у взрослых и детей, язвенный колит у взрослых и детей, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз.

Для доказательства идентичности фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности оригинального и биоподобного инфликсимабов при АС проведено крупномасштабное рандомизированное двойное слепое мультицентровое испытание PLANETAS [9], результаты которого были опубликованы в 2013 году. Фламмэгис показал эквивалентную эффективность по сравнению с оригинальным инфликсимабом у пациентов с АС. Оба препарата оказались эквивалентны с точки зрения безопасности и иммуногенности у пациентов с АС (долгосрочный сопоставимый эффект). Фламмэгис и оригинальный инфликсимаб также были эквивалентны по влиянию на функциональную активность и качество жизни у пациентов с РА.

Изучена долгосрочная эффективность лечения Фламмэгисом и оценены результаты переключения с оригинального инфликсимаба на Фламмэгис у пациентов с АС. Фламмэгис оказался эффективным препаратом с хорошей переносимостью в течение 2 лет лечения пациентов с АС. Переключение с оригинального инфликсимаба на Фламмэгис к началу второго года исследования выявило одинаковую эффективность и хорошую переносимость по сравнению с группой, продолжающей лечение Фламмэгисом. В Республике Беларусь Фламмэгис имеет значительный положительный опыт применения [2].

Новое поколение лекарственных средств, способных влиять на основные звенья иммунного воспаления, а именно патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, приводящую к синтезу цитокинов, большого

количества аутоантител, представляют такие препараты, как абатасепт и ритуксимаб.

Абатасепт (CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) Ig) обладает способностью подавлять патологическую активацию Т-лимфоцитов. Комбинированная терапия абатасептом и метотрексатом более эффективна, чем монотерапия метотрексатом, эффективность абатасепта сопоставима с сочетанным применением метотрексата и инфликсимаба, а также препарат оказывается эффективным при недостаточном ответе на инфликсимаб. Препарат не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Ритуксимаб (MabThera) представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов. За счет комплемент-зависимой и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза происходит элиминация В-лимфоцитов. Опубликованы результаты эффективного лечения ритуксимабом пациентов с аксСпА и гепатитом В [152].

Анакинра, антагонист рецептора ИЛ-1, также является эффективным препаратом для лечения активного АС [78,135]. Препарат не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Для профилактики и лечения остеопороза пациентам с аксСпА целесообразно использовать антирезорбтивную терапию, однако ее эффективность недостаточно изучена [119].

Рекомендуются бисфосфонаты, доказана эффективность паминдроната в дозе 60 мг в месяц внутривенно на протяжении 4 месяцев, что приводит к снижению воспалительной активности и улучшению функции суставов и позвоночника, уменьшению числа болезненных и припухших суставов, снижению СОЭ [12].

Особенностью лечения остеопороза при аксСпА является ограничение использования заместительной гормональной терапии в связи с молодым возрастом пациентов.

## **5.4. Хирургическое лечение**

При значительных деформациях позвоночника и тазобедренных суставов, при выраженной функциональной недостаточности проводятся ортопедические вмешательства. Наиболее распространенными методами оперативного лечения являются остеотомии при формировании тяжелых деформаций различных отделов позвоночника [49,53,68,105,166].

Несмотря на высокий риск развития послеоперационных осложнений, сложную технику оперативного лечения, риск неврологических осложнений, хирургическое вмешательство в ряде случаев является единственным эффективным методом лечения пациентов [139,165,166].

Однако при раннем распознавании болезни, применении нефармакологических методов (обучение, лечебная физкультура), а также современных фармакологических средств (НПВП, биологические препараты) необходимость хирургической коррекции может быть минимизирована [132].

## **5.5. Рекомендации по ведению пациентов с аксиальным спондилоартритом**

В 2016 году [5] совместными усилиями ASAS и EULAR (European League Against Rheumatism - EULAR) обновлены **рекомендации по ведению пациентов с аксСпА** 2006 года, основанные на позициях доказательной медицины [22].

### **Принципы терапии аксСпА:**

1. аксСпА – потенциально опасное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями, требующие мультидисциплинарного подхода, координируемого ревматологом.

2. Первичная цель терапии пациента с аксСпА – максимально улучшить качество жизни посредством контроля симптомов заболевания и воспаления, профилактики прогрессирования структурных изменений, нормализации функции пациентов и их социальной активности.

3. Максимально эффективной является комбинация нефармакологического и фармакологического лечения.

4. Лечение аксСпА нацелено на максимальную заботу о пациенте и должно обсуждаться с пациентом.

5. аксСпА имеет высокую индивидуальную медицинскую и социальную стоимость, каждая из которых должна учитываться ревматологом при курации пациентов.

#### **Рекомендации:**

**1. Лечение пациента с аксСпА должно быть индивидуализировано в соответствии с текущими симптомами заболевания (аксиальными, периферическими, экстраартикулярными) и характеристиками пациента, включая коморбидность и психосоциальные факторы.**

Рекомендация подчеркивает важность персонализированного подхода к курации пациентов с аксСпА в зависимости от клинических проявлений заболевания, наличия сопоутствующей патологии и психосоциальных моментов. Все перечисленные факторы играют важную роль в принятии решения о тактике наблюдения за пациентом. Необходимо принять к сведению также тот факт, что рекомендации разработаны для однородных групп пациентов, а в реальной клинической практике возможны различные девиации при лечении конкретных пациентов ввиду гетерогенности клинических проявлений заболевания.

**2. Мониторинг состояния пациента должен включать сообщаемые пациентом сведения, клинические данные, лабораторные результаты и визуализацию. Частота мониторинга определяется**

**индивидуально и зависит от симптомов, тяжести заболевания и назначенного лечения.**

Учитывая значительную вариабельность картины заболевания, мониторинг должен включать широкий набор инструментов. Рекомендуется набор ASAS для мониторинга [170]. Набор включает опросник для оценки уровня боли, активности заболевания (BASDAI), и оценки физической функции (BASFI), счет припухших суставов, оценку подвижности позвоночника и учет экстраартикулярных проявлений. Роль реактантов острой фазы воспаления в мониторинге пациентов с аксСпА стала более значимой, чем ранее. Относительно новый индекс ASDAS сочетает оценку пациентом и определение С-реактивного белка [23]. Было доказано, что существует взаимосвязь между ASDAS и образованием синдесмофитов, а подобная связь между BASDAI (даже при сочетании с оценкой уровня С-реактивного белка) намного слабее [103].

МРТ позволяет визуализировать воспаление. С этой целью в равной степени могут использоваться как МРТ КПС, так и позвоночника. На ранних стадиях болезни предпочтительнее может быть МРТ КПС, а на более поздних более информативна МРТ позвоночника [79]. Однако корреляция между мерой клинической активности заболевания и воспалением на МРТ незначительная [61,124,164,171].

Таким образом, роль МРТ в мониторинге заболевания остается неясной. МРТ является дорогим методом, и это еще одна причина того, что ее не рекомендуют для частого выполнения. Однако МРТ необходима для оценки уровня воспаления на момент осмотра пациента и ее результаты могут стать дополнительным аргументом для инициации или продолжения определенного лечения у конкретного пациента.

Рентгенография КПС менее значима для мониторинга заболевания, но может потребоваться для того чтобы определить выполняет ли пациент критерии, необходимые для начала терапии ГИБП. Рентгенография позвоночника дает необходимую информацию о наличии синдесмофитов и о

прогнозе для конкретного пациента, указывая, что это фактор риска развития дальнейшего синдесмофитоза [102,103]. Однако мониторинг заболевания посредством рентгенографии позвоночника в динамике имеет ограниченное применение, потому что в большинстве случаев имеет место очень низкая скорость прогрессирования. Таким образом, рентгенографию не стоит выполнять чаще, чем каждые 2 года.

### **3. Лечение должно быть ориентировано на достижение цели.**

Эта рекомендация отражает суть концепции T2T – лечение до достижения цели. Впервые в истории изучения СпА появились доказательства наличия «целевого уровня активности болезни» потому что активность приводит к формированию новых синдесмофитов при аксСпА [102,103]. Цель лечения должна быть выработана в ходе дискуссии пациента и врача, принимая во внимание все сопутствующие факторы и обстоятельства. Лечение, назначенное однажды, следует отслеживать, чтобы понять, достигнута ли его цель. Несмотря на бурное обсуждение целевой группой экспертов не была установлена конкретная цель лечения (как при РА или ПА). В принципе конечной целью является неактивное состояние заболевания, но в зависимости от фазы болезни и лечения, уже применявшегося ранее, необходимое лечение для достижения этой цели (включая присущие ему риски) может оказаться нереальным.

### **4. Пациент должен быть образован, привержен регулярным физическим упражнениям, он должен прекратить курить**

Образование пациента - важный аспект лечения [33,90,134]. Известно, что при аксСпА эффективны домашние упражнения и они должны быть рекомендованы пациентам [55]. Однако, физические упражнения под руководством инструктора могут быть более эффективными, чем домашние упражнения [55]. Физиотерапия обычно дороже и сопоставима по эффектам с домашними упражнениями, но оказывается абсолютно необходимой некоторым пациентам. Отказ от курения в интересах пациента, так как курение ассоциируется с активностью болезни, воспалением на МРТ и

образованием синдесмофитов [32,114,161]. Несмотря на эти положительные ассоциации на сегодняшний день, нет данных, показывающих положительное влияние прекращения курения на признаки и симптомы у пациентов с аксСпА.

**5. Пациент, страдающий от боли и скованности, должен применять НПВП в качестве терапии первой линии в максимальных дозах, принимая во внимание их пользу и риск. Регулярное лечение достоверно лучше лечения по требованию.**

НПВП являются препаратами первой линии для лечения аксСпА. Все эксперты единодушны во мнении, что использование НПВП должно осуществляться в полной противовоспалительной дозе. Это основывается на ответе по ASAS20 более чем у 70%, на ответе ASAS40 более чем у 50% пациентов, начавших лечение НПВП при раннем варианте заболевания или 35% пациентах, достигших частичной ремиссии по критериям ASAS [75]. Однако нельзя забывать и о побочных эффектах НПВП, особенно в случае хронического использования. НПВП должны назначаться лишь при наличии симптомов. В этом случае лечение предписывается в максимально переносимых дозировках, постоянно анализируя эффективность и риски. Продолжаются дискуссии относительно постоянного назначения НПВП пациентам, особенно молодого возраста, есть две публикации о том, что отсутствие контакта с НПВП приводит к увеличению смертности [28,136]. Это указывает на серьезную проблему безопасности, связанную с использованием НПВП.

Актуален вопрос: кто из пациентов нуждается в длительном применении НПВП? Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что продолжительное использование НПВП у пациентов с высокими уровнями С-реактивного белка приводит к снижению прогрессии структурных повреждений в позвоночнике по сравнению с пациентами, принимающими НПВП по требованию [51,130]. Аналогичные результаты были получены в когортном исследовании, сравнивающем использование

высоких и низких доз НПВП [67]. Однако недавнее рандомизированное исследование данный факт не подтвердило, что бросило тень сомнения на потенциальный структурных эффект НПВП [66]. В ходе дискуссии экспертам удалось прийти к мнению, что протективный эффект НПВП может быть специфичным для определенных препаратов [66]. Экспертами было принято решение основать выбор тактики непрерывного использования НПВП на симптомах, имеющихся у пациента, а не на возможном защитном эффекте в отношении структурной прогрессии. Если симптомы повторяются после прекращения приема или снижения дозы препарата, следует рекомендовать непрерывное использование. Это положение приняло 2/3 экспертов во втором раунде голосования. Продолжает обсуждаться вопрос: может ли непрерывный прием НПВП быть предпочтительнее у пациентов с факторами риска прогрессии синдесмофитов (уже имеющиеся синдесмофиты, повышенный С-реактивный белок, продолжительный стаж болезни, признаки воспаления на МРТ) [32, 51,66,102,103,110,125,126,187].

**6. Анальгетики (парацетамол и опиоиды) могут использоваться для полного купирования боли при неэффективности предшествующей терапии, ее плохой переносимости и наличия противопоказаний.**

В настоящее время отсутствуют весокие доказательства того, что анальгетики эффективны при аксСпА. Тем не менее здравый смысл оправдывает утверждение о том, что анальгетики могут облегчить болезненные состояния, но только если предварительно рекомендованные методы лечения аксСпА, включая ГИБП, оказались неуспешными.

**7. Могут использоваться инъекции ГК в места воспаления. Пациенты с изолированным аксиальным процессом не должны получать системную терапию ГК.**

Эта рекомендация касается, как и в предыдущей редакции, локального и системного использования ГК. Локальная терапия неизменно должна применяться для лечения артрита и энтезита, хотя непосредственные доказательства эффективности такой терапии не получены. Несколько

изменилась рекомендация относительно системного применения ГК. Появились новые сведения о том, что краткосрочная терапия высокими дозами ГК (50 мг в день) могут иметь среднюю эффективность при аксСпА [82]. Однако эксперты единодушно решили, что пациентов с аксСпА не следует длительно лечить системными ГК независимо от дозы.

**8. Пациенты с изолированным аксиальным процессом не должны получать терапию синтетическими БПВП. При периферическом артрите показан сульфасалазин.**

Данная рекомендация также состоит из двух частей. Первая часть касается пациентов с изолированным аксиальным процессом, вторая – с периферическим артритом. Последняя часть осталась без изменений: сульфасалазин является терапевтической опцией для периферического артрита. Ранее считалось, что при аксСпА с изолированным поражением осевого скелета синтетические БПВП не эффективны. В настоящее время нет никаких результатов новых исследований по синтетическим базисным препаратам при аксСпА. Таким образом, синтетические базисные средства признаны неэффективными при аксСпА. Однако в ходе обсуждения эксперты отметили, что бывают особые случаи, когда другие терапевтические возможности применить нельзя, например, в связи с токсичностью, противопоказаниями или стоимостью терапии [43,44,129]. В таких особых ситуациях должно обсуждаться решение о применении синтетических базисных препаратов на непродолжительное время. При этом необходимо информировать в полной мере пациента о том, что это лечение не имеет доказательной базы, пациент также должен быть осведомлен о рисках побочных эффектов. Таким образом, синтетические базисные средства при изолированном аксСпА должны применяться лишь в исключительных случаях.

**9. Биологические БПВП должны получать пациенты с персистирующей высокой активностью заболевания, несмотря на стандартную терапию, текущая практика редусматривает старт с блокаторов ФНО- $\alpha$ .**

Предыдущая редакция рекомендаций включала лишь блокаторы ФНО- $\alpha$ , поскольку другие классы ГИБП не были доступны. Детали терапии блокаторами ФНО- $\alpha$  описаны в отдельных рекомендациях ASAS. Первая часть рекомендации остается неизменной: ГИБП (чаще всего подразумевается блокаторы ФНО- $\alpha$ ) должны быть назначены пациентам с персистирующей высокой активностью несмотря на традиционную терапию. Традиционная терапия должна включать нефармакологическое лечение и НПВП. Также у пациентов с периферическим суставным синдромом традиционная терапия может включать синтетические базисные препараты (сульфасалазин) и локальные ГК. Эта рекомендация подчеркивает, что терапию следует назначить и окончательное решение принимается путем взвешивания возможных рисков и предполагаемых эффектов. Как обычно, это решение должно быть выработано в ходе обсуждения.

На рисунке 14 суммированы требования, которые должны выполняться при назначении ГИБП.

## Рекомендации ASAS-EULAR по лечению пациентов с аксСпА ГИБП

Диагноз «Аксиальный спондилит», установленный ревматологом

Повышенный СРБ и/или изменения на МРТ и/или сакроилеит,  
радиологически установленный\*

Неэффективность стандартного лечения:

**Все пациенты:**

По крайней мере 2 НПВС больше 4х недель (всего)

**Пациенты с преимущественно периферическими манифестациями:**

Одна локальная инъекция стероидов, если требовалась

Прием сульфосалазина в терапевтической дозе

Высокая активность заболевания: ASDAS  $\geq 2,1$  или BASDAI  $\geq 4$

Положительное мнение ревматолога

\*Сакроилеит подтвержденный радиологически, обязателен для инфликсимаба и ИЛ17i  
van der Heijde et al. *AnnRheumDis* 2017; 76:978-991

### Рисунок 14 – Показания к назначению генно-инженерных базисных препаратов при аксиальном спондилоартрите

Первое требование – это диагноз, подтвержденный ревматологом. Только формального выполнения классификационных критериев (ASAS критерии аксСпА) не достаточно. Квалифицированные ревматологи верифицируют диагноз на основании оценки всех клинических, лабораторных и визуализационных признаков и после исключения других потенциально похожих заболеваний.

Следующее требование – выяснить, имеют ли пациенты такие критерии, как повышенный С-реактивный белок, наличие воспаления при МРТ КПС и/или позвоночника или наличие сакроилеита на рентгенограмме, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям. Разъяснения требований выглядят следующим образом.

Терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  во многих странах одобрена для пациентов с рентгенологически доказанным сакроилеитом (АС) без дальнейших ограничений и у пациентов с нр аксСпА только если у них повышен С-реактивный белок и/или есть признаки воспаления на МРТ. Это значит, что если пациент с аксСпА имеет рентгенологический сакроилеит или когда этот пациент имеет или повышенный С-реактивный белок или воспаление на МРТ, он формально подходит под требования для назначения блокаторов ФНО- $\alpha$ , указанные в инструкции соответствующего препарата. Эксперты считают, что пациенты с рентгенографическим аксСпа, у которых повышенный уровень С-реактивного белка, имели наибольшую вероятность успешного лечения [31,144].

Недавние исследования [16,97] поставили под сомнение надежность верификации сакроилеита на рентгенограмме при оценке одним исследователем.

Таким образом, единственный признак радиографического сакроилеита у пациентов без дальнейшего указания на объективную активность болезни может быть недостаточным, чтобы оправдать назначение ГИБП в качестве лучшей терапевтической опции, как определено в рекомендации №4. Эксперты решили отталкиваться от повышенного С-реактивного белка, как наиболее строгого предиктора хорошего ответа на блокаторы ФНО- $\alpha$ , как у пациентов с рентгенологическим сакроилеитом, так и при нр аксСпА [72,123]. Воспаление на МРТ является вторым по значимости предиктором ответа на блокаторы ФНО- $\alpha$  безотносительно к наличию сакроилеита на рентгенограмме [11,168]. Эксперты выразили надежду, что ревматологи будут принимать во внимание уровень С-реактивного белка и (при доступности) результаты МРТ, принимая решение о начале терапии ГИБП независимо от наличия сакроилеита на рентгенограмме [11,168,123].

Рентгенологический сакроилеит не является предиктором ответа: исследование [79] показывает, что пациенты с рентгенологическим сакроилеитом и без него имели одинаковую частоту ответа. Но есть одна

оговорка – в данный момент использование ингибиторов ИЛ-17 и инфликсимаба у пациентов с нр аксСпА не одобрено и, следовательно, для назначения данных препаратов обязательно наличие рентгенологического сакроилеита.

Следующий шаг относится к неудачам стандартного лечения, описанного выше. Рекомендуется эскалация дозы сульфасалазина через 3 месяца от начала терапии до 3 г в сутки при хорошей переносимости. Это утверждение отличается от рекомендаций 2012 года, в которых метотрексат выступал как возможный препарат для пациентов с периферическим суставным синдромом. Так как нет данных, доказывающих эффективность метотрексата, но есть доказательства эффективности сульфасалазина, изменения были сделаны в пользу последнего [4,96].

Следующий шаг – определить активность заболевания. Исторически сложилось, что активным заболевание считалось при уровне BASDAI 4 и более. Но ASDAS оценивает активность более достоверно, чем BASDAI и активным следует считать аксСпА при ASDAS 2,1 и более [20].

BASDAI полностью зависит от мнения пациента, ASDAS же учитывает мнение пациента и уровень С-реактивного белка. BASDAI с оценкой активности врачом коррелирует слабо, в то время как ASDAS коррелирует намного сильнее как с оценкой активности пациентом, так и врачом [23,59]. Другой аргумент состоит в том, что повышенный ASDAS может приводить к образованию синдесмофитов, однако это не доказано в отношении одного BASDAI, он «работает» только вместе с С-реактивным белком [103]. Более того, высокий BASDAI, вероятно, является предиктором прекращения терапии блокаторами ФНО- $\alpha$ , а высокий ASDAS – предиктор ее продолжения [31].

Часто имеется ассоциация между  $BASDAI \geq 4$  и  $ASDAS \geq 2,1$ , но в несогласующихся случаях высокий ASDAS обладает большей предсказательностью хорошего ответа, чем повышенный BASDAI [22,157]. Наконец, границы ASDAS для оценки активности болезни и критериев

ответа основаны на процессе валидации, а границы BASDAI были выбраны произвольно [20].

В дополнение к уровню высокой активности заболевания ревматологи должны быть убеждены, что у определенных пациентов существует благоприятный профиль польза/риск перед началом терапии блокаторами ФНО- $\alpha$ . Чтобы оценить этот профиль интуитивно, ревматолог должен принимать во внимание «позитивные факторы», такие как воспаление на МРТ, но также следует взвешивать потенциальные противопоказания, такие как риск нежелательных явлений или осложнений. В конечном счете, должно быть принято совместно решение врача и пациента относительно старта терапии ГИБП.

Вторая часть рекомендации 9 касается «текущей практики», в которой принято стартовать с блокаторов ФНО- $\alpha$ . В алфавитном (англоязычном) порядке зарегистрированы по показанию аксСпА: адалимумаб, цертолизумаба пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб. Блокаторы ФНО- $\alpha$  уже давно на рынке, имеется огромный опыт их применения, они используются в клинической практике у большого числа пациентов, результаты подтверждают хороший долговременный профиль безопасности [91].

Новшества рекомендации касаются новых ГИБП с иным механизмом действия – блокаторов ИЛ-17. В настоящее время только один препарат из этой группы - секукинумаб. На сегодняшний день доступны результаты клинического исследования по блокаторам ИЛ-17 при рентгенологически доказанном аксСпА, данные по нр аксСпА отсутствуют.

Таким образом, опыт применения блкаторов ФНО- $\alpha$ , включая эффективность, безопасность и разнообразие показаний значительно больше, чем в отношении ингибиторов ИЛ-17. Поэтому эксперты решили рекомендовать блокаторы ФНО- $\alpha$  в качестве первой линии терапии. Использование блокаторов ИЛ-17 должно быть ограничено у пациентов с активным ВЗК, так как секукинумаб по сравнению с плацебо не показал

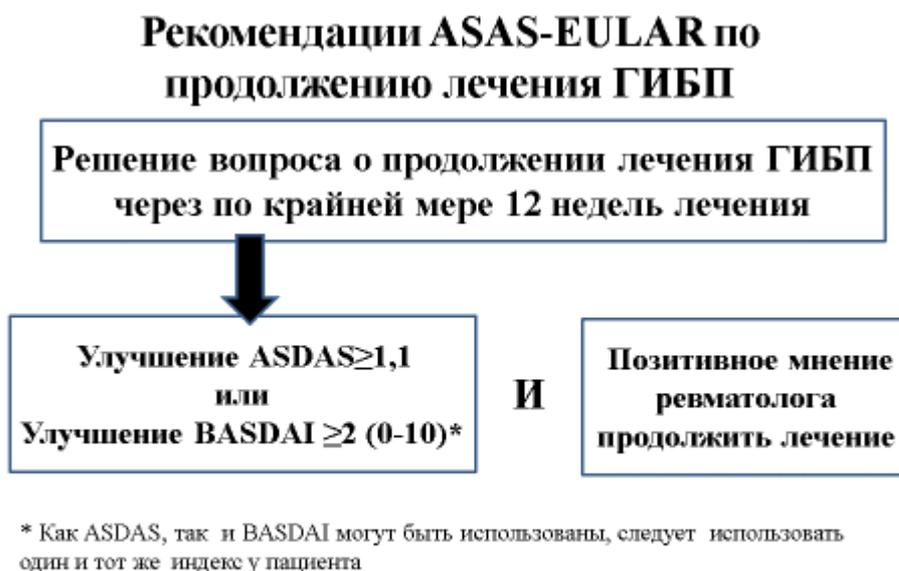
эффективность при БК и имел больше нежелательных явлений [155]. Секукиnumаб обладает доказанной эффективностью при псориазе [154]. Кроме блокаторов ИЛ-17 на рынке нет других ГИБП, не относящихся к блокаторам ФНО- $\alpha$ . Блокаторы ИЛ-6 не показали эффективности в клинических исследованиях при аксСпА.

Для лечения аксСпА одобрены несколько блокаторов ФНО- $\alpha$ . Все они, за исключением инфликсимаба, имеют показания как для рентгенологического, так и для нерентгенологического аксСпА. Их эффективность в отношении купирования симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата представляется сопоставимой, хотя прямых исследований «голова к голове» (head to head) не выполнялось. Но существуют некоторые различия по эффективности в отношении купирования экстраартикулярных проявлений заболевания.

Моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) эффективны для лечения ВЗК и для профилактики обострений увеита (нет данных по голимумабу) в то время как этанерцепт показал противоречивые результаты в отношении увеита и отсутствие эффективности при ВЗК [13,14,18,41,57,80,121,127,132,138]. Этанерцепт вероятно менее эффективен для кожного псориаза, чем другие блокаторы ФНО- $\alpha$ , но исследований «голова к голове» не проведено [93]. При выборе лечения должна учитываться стоимость ГИБП. Выбор сильно зависит от локальной ситуации и общие рекомендации дать сложно, но аналогична ожидаемая безопасность и эффективность в отношении облегчения симптомов поражения симптомов со стороны опорно-двигательной системы. Во многих случаях именно стоимость терапии определяет выбор препарата.

На рисунке 15 представлена информация, когда и как следует оценивать эффективность ГИБП и в каких обстоятельствах рекомендуется терапию продолжать. Ответ оценивается с помощью ASDAS и BASDAI. Для ASDAS клиническая значимость улучшения  $\geq 1,1$  и  $\geq 2$  для BASDAI. Эта оценка должна подкрепляться положительным мнением ревматолога,

которые принимает во внимание все потенциальные риски и пользу перед тем как вместе с пациентом решить будет ли продолжена терапия ГИБП.



van der Heijde et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978-991

**Рисунок 15 – Рекомендации по продолжению терапии генно-инженерными базисными препаратами при аксиальном спондилоартрите**

**10. Если терапия блокаторами ФНО- $\alpha$  оказалась неэффективной, показано переключение на другой блокатор ФНО- $\alpha$  или на ингибиторы ИЛ-17.**

После открытия второго класса ГИБП появился потенциальный выбор терапии при неэффективности блокаторов ФНО- $\alpha$ . Результаты исследований свидетельствуют о том, что второй блокатор ФНО- $\alpha$  после неуспешного лечения первым может быть эффективным, хотя уровень эффективности может быть ниже, чем для первого препарата [69]. Доказана эффективность блокаторов ИЛ-17 у пациентов с неудачными результатами лечения блокаторами ФНО- $\alpha$ , но эффективность блокаторов ИЛ-17 в данном случае ниже, чем у наивных пациентов [153,156]. У первичных неотвеччиков на блокаторы ФНО- $\alpha$  более рационально переключение на класс ГИБП с другим механизмом действия, а именно, на блокаторы ИЛ-17. Однако перед тем, как

это сделать, важно повторно оценить были ли показания для старта терапии блокаторами ФНО- $\alpha$ . Скорее отсутствие эффекта от терапии может быть связано с неправильным диагнозом, в этом случае клиническая эффективность не может быть ожидаемой. Эксперты выразили мнение, что истинная первичная неэффективность встречается довольно редко при правильном диагнозе и активном аксСпА. Токсичность блокаторов ФНО- $\alpha$  также может быть причиной прямого переключения на блокаторы ИЛ-17. Данные, подтверждающие эффективность блокаторов ФНО- $\alpha$  при неэффективности блокаторов ИЛ-17, отсутствуют. Следовательно, отсутствует доказательная база, но эксперты предполагают, что назначение блокаторов ФНО- $\alpha$  в такой ситуации имеет смысл. Важно формально исследовать эффективность блокаторов ФНО- $\alpha$  после неудачной терапии блокаторами ИЛ-17.

#### **11.У достигших ремиссии пациентов можно обсуждать деэскалацию терапии ГИБП.**

Эта рекомендация полностью новая. С 2009 стали появляться данные, доказывающие успешную деэскалацию (сужение) терапии и возможную эффективность после рестарта [65,85]. Однако полная отмена терапии ГИБП приводит к частым рецидивам [98,117]. Учитывая высокую стоимость длительной терапии ГИБП рационально снижение терапии при достижении ремиссии. Хотя ремиссия еще не определена, следует достигать неактивного заболевания по ASDAS. Пока непонятно, что такое продолжительная ремиссия, но эксперты предлагают определить ее как минимум в течение 6 месяцев, возможно дольше.

В настоящее время производится сбор данных о предикторах обострения при сужении терапии. Например, важно знать может ли остаточное воспаление на МРТ быть предиктором обострения после деэскалации терапии или есть ли связь между продолжительностью ремиссии и вероятностью обострения.

В принципе деэскалация может быть достигнута редукцией дозы или увеличением интервалов между введениями. Пока непонятно, какой способ лучше. Предполагают, что увеличение промежутков между введениями имеет более праильный клинический подход. Хотя снижение дозы может теоретически дойти до 0 (прекращение терапии) рекомендуется это делать очень медленно и быть уверенным в достаточном промежутке времени после предшествующего шага снижения. Обсуждение решения является основным моментом в деэскалации. Пациент должен быть согласен на снижение дозы для экономии финансов, но принцип «наилучшей помощи» должен быть приоритетным. Излишне говорить о том, что для качества жизни пациента принцип «наилучшей помощи» и обсужденного решения должны перевешивать стоимость терапии, хотя последнее, несомненно, является важным.

**12.Тотальная артропластика тазобедренных суставов необходима пациентам с рефрактерным болевым синдромом или невозможностью передвижения (инвалидностью) и рентгенологическим признаками структурных повреждений независимо от возраста; корректирующие остеотомии позвоночника требуются пациентам с тяжелыми инвалидизирующими деформациями.**

Поражение тазобедренных суставов – частая проблема у пациентов с аксСпА [104]. При наличии симптомов и признаков деструкции на рентгенограмме пациент является кандидатом для артрполастики. У молодых пациентов приветствуются цементные протезы. Корректирующие остеотомии позвоночника доступны лишь в специализированных центрах и пациенты с тяжелыми деформациями должны быть консультированы спинальным хирургом для обсуждения рисков и пользы от операции [118].

**13. Если в течение болезни происходят значимые изменения, вызванные другими причинами, кроме воспаления, такие как переломы позвоночника, они должны приниматься во внимание и оцениваться с применением визуализации.**

Чаще всего аксиальные симптомы у пациентов с аксСпА обусловлены воспалением, но могут быть и другие причины. Это особенно важно, когда происходят внезапные изменения в течении болезни, когда пациент не отвечает на проводимую фармакотерапию и если имеются важные, чаще внезапные изменения в течении болезни. В этом случае должен быть заподозрен перелом позвоночника, так как это случается даже чаще, чем ожидается [163]. Перелом может сопровождаться неврологическими симптомами, но чаще протекает без них и может произойти без предшествующей травмы. В случае подозрения должна применяться соответствующая визуализация, такая как МРТ и/или КТ и может понадобиться консультация опытного спинального хирурга [92].

В 2017 году опубликованы **обновленные рекомендации по лечению аксСпА и периферического СпА, главным образом, ПА, до достижения цели (T2T рекомендации)** [177].

#### **Принципы рекомендаций:**

1. Тактика лечения до достижения ремиссии должна быть выработана в ходе совместного обсуждения ревматологом и пациентом.

2. Лечение до достижения цели основано на мониторинге активности заболевания и коррекции терапевтической стратегии в зависимости от выявленной активности.

3. СпА и ПА представляют собой гетерогенные системные заболевания, купирование скелетно-мышечных и экстраартикулярных проявлений заболевания должно осуществляться с привлечением узких специалистов (дерматологов, гастроэнтерологов, офтальмологов) и координироваться ревматологом.

4. Цель лечения пациентов с аксСпА и ПА состоит в оптимизации долгосрочного качества жизни пациентов, связанного с заболеванием и социальной функцией пациентов посредством контроля над симптомами и признаками болезни, предотвращении структурных повреждений,

нормализации или сохранении функции, предотвращении токсического влияния лекарственных средств и минимизации коморбидности.

5. Купирование воспаления – важнейший момент в достижении поставленной цели лечения пациентов.

**Рекомендации для лечения аксСпА, исключая ПА, (с необходимыми, по мнению автора, комментариями):**

**1. Целью лечения в рамках концепции T2T является клиническая ремиссия/неактивное состояние болезни в отношении скелетно-мышечных проявлений (артрит, дактилит, энтезит, поражение аксиального скелета) и экстраартикулярных признаков заболевания.**

**2. Цель терапии должна быть индивидуализирована и основываться на текущих клинических проявлениях заболевания. Метод лечения следует выбирать исходя из определения времени, необходимого для достижения цели.**

Вторая часть данной рекомендации касается понимания различий в скорости наступления эффекта от различных групп препаратов (например, синтетических и ГИБП).

**3. Клиническая ремиссия/неактивное заболевание определяется как отсутствие клинических и лабораторных признаков активности заболевания.**

**4. Низкая/минимальная активность может быть альтернативной целью терапии.**

**5. Активность заболевания должна оцениваться на основе клинических симптомов и признаков, уровня реактантов острой фазы воспаления.** Первоначально был вопрос о том, должны ли учитываться при оценке активности заболевания результаты визуализации. В дальнейшем это предположение было опровергнуто, так как не было данных, оправдывающих выполнение МРТ каждые несколько недель при аксСпА. При раннем РА использование ультразвука до достижения ультрасонографической ремиссии не показало преимуществ по сравнению с

достижением клинической ремиссии на большом количестве наблюдений [169,183].

**6. Валидизированные методы оценки активности скелетно-мышечных заболеваний и активности кожных и/или других экстраартикулярных проявлений должны быть использованы в клинической практике для определения цели и выработки решения о терапии заболевания, частота мониторинга активности должна зависеть от уровня активности заболевания.**

Для оценки активности аксСпА должны использоваться такие инструменты, как BASDAI [8] и ASDAS [20 60].

**7. При аксСпА ASDAS является предпочтительным инструментом оценки активности.**

В предшествующих рекомендациях 2012 года [178] предлагалось оценивать активность аксСпА с помощью ASDAS и/или BASDAI, дополняя их определением С-реактивного белка. Однако в дальнейшем было показано, что учет BASDAI и С-реактивного белка не отражает состояние активности заболевания так, как это делает ASDAS. Также ASDAS по сравнению с BASDAI плюс С-реактивный белок лучше коррелирует с образованием синдесмофитов [23], более тесно ассоциируется с биомаркерами воспаления [151] и лучше коррелирует с МРТ данными [124]. Когда частичная ремиссии по ASAS была привлечена в обсуждение, стало ясно, что индекс включает физическую функцию, которая является главным образом переменной результата и частично зависит от повреждения позвоночника, делает ее менее чувствительной и дискриминационной, чем ASDAS. Однако эксперты из США считают, что требование выполнения лабораторных анализов (в частности, оценки уровня С-реактивного белка) в ASDAS может снизить частоту подсчета индекса, поскольку лабораторные тесты не всегда доступны. Было встречное мнение, что можно использовать информацию о С-реактивном белке от предыдущего визита, а ASDAS может быть скорректирован в случае получения новых результатов определения С-

реактивного белка. Также в рекомендации 3 говорится о том, что ремиссию следует определять с помощью лабораторных маркеров, поэтому уровень С-реактивного белка следует оценивать еще и с этой целью.

**8. При выборе цели и меры активности болезни необходимо принимать во внимание коморбидность, а также факторы, относящиеся к пациенту, и риски, связанные с применением лекарственных средств.**

Дискуссия была сосредоточена на необходимости изучения характеристики препарата, включающей риски, поскольку риски, связанные с введением препаратом не будут влиять на выбор инструмента, а скорее только на цели терапии. Термин «факторы пациента» относится к предпочтениям пациента или индивидуальной ситуации, например, определенной профессии, что может потребовать более или менее строгих целей терапии.

**9. При клиническом наблюдении за пациентом в дополнение к клиническим и лабораторным данным должны учитываться результаты визуализации.**

Поскольку визуализация не рекомендована в качестве цели, она может применяться, если есть сомнения в достижении цели.

**10. Если цель терапии однажды достигнута, идеально поддерживать это состояние в течение всего периода болезни.**

**11. Пациент должен быть информирован и вовлечен в дискуссию относительно цели терапии, рисков и эффектов планируемой стратегии терапии до достижения ремиссии.**

## 5.6 Критерии эффективности терапии

Оценка эффективности терапии является необходимым условием мониторинга аксСпА [190].

Рабочей группой ASAS для оценки суммарного эффекта проводимой терапии у пациентов с АС предложено использовать следующие показатели:

1. Глобальная оценка самочувствия пациентом по ВАШ.
2. Боль в позвоночнике по ВАШ (производится оценка среднего арифметического из двух показателей: боль в позвоночнике ночью и боль в позвоночнике в течение суток).
3. Функциональный статус пациента (BASFI).
4. Оценка выраженности воспаления (среднее арифметическое из двух значений утренней скованности (из индекса BASDAI) или длительность утренней скованности в минутах по ВАШ (максимум 120 минут)).

Улучшение 20% констатируется в случае положительной динамики трех и более показателей на 20% и более (на 10 единиц и более) при условии, что оставшийся показатель не ухудшился на 20% и более (на 10 единиц и более).

Улучшение 50% констатируется при улучшении на 50% и более (на 20 единиц и более) как минимум трех показателей при условии отсутствия ухудшения оставшегося показателя.

Экспертами ASAS предлагаются следующие инструменты для оценки ответа на проводимую терапию НПВП:

ASAS критерии улучшения (ASAS-IC) [19], включающие 4 признака, основанные на различиях критериев терапии НПВП и плацебо:

1. Физическая активность (BASFI).
2. Боль в спине (в мм по ВАШ).
3. Глобальная оценка самочувствия пациента за последнюю неделю (в мм по ВАШ).

4. Воспаление, оцениваемое как минимум по двум показателям из индекса BASDAI: интенсивность и продолжительность утренней скованности.

ASAS критерии 20% ответа (ASAS20) [19], включающие ответ на терапию, определяемый как улучшение не менее чем на 20% или не менее чем на 10 мм по ВАШ трех из четырех признаков, указанных в ASAS-IC при условии отсутствия ухудшения на 20% и более или на 10 мм и более по ВАШ оставшегося четвертого признака.

ASAS критерии 40% ответа (ASAS40) [58], включающие ответ на терапию, определяемый как улучшение не менее чем на 40% или не менее чем на 20 мм по ВАШ трех из четырех признаков, указанных в ASAS-IC при условии отсутствия ухудшения на 40% и более или на 20 мм и более по ВАШ оставшегося четвертого признака.

ASAS 5 из 6 критериев ответа (ASAS 5/6) [58], включающий оценку следующих шести показателей:

1. Боль.
2. Глобальная оценка самочувствия.
3. Функциональный статус.
4. Воспаление.
5. Подвижность позвоночника.
6. С-реактивный протеин.

Считается, что получен ответ на терапию, если достигнуто улучшение 5 из 6 показателей при отсутствии ухудшения оставшегося шестого показателя.

Ремиссия АС является основной целью терапии заболевания. Под термином ремиссия традиционно понимают состояние пациента, характеризующееся персистирующим отсутствием клинических и рентгенологических признаков активного заболевания без терапии в течение достаточно длительного периода времени [24].

Неполная ремиссия допускает наличие минимальной активности заболевания без терапии или даже на фоне проводимой терапии. Однако применение определений ремиссии к АС достаточно проблематично, особенно в связи с невозможностью объективизации активности заболевания с помощью рентгенологического метода.

Во многом состояние пациента с АС определяется степенью структурных повреждений осевого скелета и суставов. Сложно определить ту степень анатомических изменений, которая могла бы соответствовать понятию ремиссия.

Кроме того, достаточно сложно определить временной интервал, в течение которого должно сохраняться отсутствие признаков заболевания.

На сегодняшний день определенных критериев полной ремиссии АС не разработано. Предполагается, что ремиссия должна характеризоваться отсутствием клинических симптомов болезни, при этом значения индексов BASDAI и BASFI должны варьировать от 0 до 1 [193].

ASAS критерии частичной (неполной) ремиссии при АС [19] включают оценку следующих показателей:

1. Глобальная оценка самочувствия пациента за последнюю неделю.
2. Боль в позвоночнике.
3. Функциональный статус (BASFI).
4. Воспаление (среднее арифметическое из интенсивности и длительности утренней скованности в индексе BASDAI).

Частичная ремиссия констатируется, если все перечисленные показатели имеют значения не более 20 мм по ВАШ.

В тех случаях, когда полной или частичной ремиссии достичь не удается, в качестве конечных точек терапии АС можно рассматривать так называемую низкую активность заболевания. Эмпирически низкой активностью АС считается при величине BASDAI не более 4 [29,47].

## 5.7 Прогноз аксиального спондилоартрита

В основном тяжесть аксСпА определяется генетическими факторами. Факторы внешней среды не оказывают практически никакого влияния на активность и тяжесть заболевания [101].

Неблагоприятный прогноз определяют: мужской пол [162], носительство HLA-B27, семейный анамнез по спондилоартропатиям, ограничение подвижности позвоночника в первые 2 года болезни, поражение тазобедренного сустава (коксит), причем поражение тазобедренных суставов увеличивает риск неблагоприятного прогноза в 23 раза [142], артрит периферических суставов [100], дебют заболевания в молодом возрасте (до 20 лет), сочетание периферического артрита и энтезопатий в дебюте заболевания, рентгенологически подтвержденные структурные изменения в начале заболевания [382], стойкая высокая лабораторная активность [143], системные проявления [109], неэффективность НПВП или реализация их побочных эффектов [145], курение [145], низкий социальный статус, низкий уровень образования [100,162], профессиональная деятельность, требующая значительных физических усилий [115].

Амог В. и соавторы [142] разработали следующие критерии неблагоприятного прогноза при АС: поражение тазобедренных суставов или 3 из следующих признаков:

1. СОЭ более 30 мм/ч;
2. отсутствие ответа на НПВП;
3. ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника;
4. сосискообразные пальцы;
5. начало заболевания до 16 лет.

Чувствительность данных критериев составляет 50%, а специфичность равна 97,5%.

Отсутствие перечисленных признаков в течение первых двух лет болезни свидетельствует о благоприятном течении заболевания, чувствительность признака равна 92,5%, специфичность составляет 78%.

Особенно важным для прогнозирования исходов АС является период первых 10 лет от начала заболевания. Считается, что если в первые 10 лет у пациента формируется функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата 3-4 класса, стойкий, рефрактерный к проводимой терапии болевой синдром, часто рецидивирующий или стойкий периферический артрит, имеются системные проявления, заболевания, то АС имеет неблагоприятный вариант течения [137].

При наличии у пациентов признаков неблагоприятного прогноза терапевтическая тактика врача должна быть максимально активной и максимально ранней.

Наиболее значимым для пациентов вопросом является ограничение функциональной активности, влекущее за собой снижение качества жизни и приводящее к инвалидизации. Факторами риска быстрой потери функциональной активности больных АС являются тяжелый физический труд, коморбидность, курение, низкий социальный статус и семейный анамнез заболевания [189].

Инвалидность при АС ассоциируется с низким образованием и социальным уровнем, с ранней и полной оссификацией позвоночника, развитием увеита, наличием сопутствующих заболеваний, женским полом [189].

Наиболее значимыми факторами риска потери трудоспособности являются пожилой возраст [188], женский пол [106,175], длительное течение заболевания [189], низкий уровень образования [106], ограничение физической активности, в том числе недостаточное внимание лечебной физкультуре [186], выраженный болевой синдром, работа, требующая значительных физических усилий, ручной труд [106,186,188], женский пол [189,255,456], проживание в сельской местности, переохлаждения в рабочее

время, большое количество рабочих дней в неделю, отсутствие помощи коллег [106].

Относительный риск летальных исходов при АС на 50% выше по сравнению с общепопуляционным уровнем, в основном это связано с развитием системных, прежде всего кардиоваскулярных осложнений.

Смертность пациентов с АС выше общепопуляционной в 1,5 раза, основными причинами смертности являются кардиоваскулярная патология и вторичный амилоидоз. Риск летальности при АС превосходит в 4 раза риск смерти от желудочно-кишечных осложнений, в 2 раза – от несчастных случаев [113].

Однако подавляющее большинство больных АС ведут привычный для себя образ жизни, работают, имеют активный досуг. Эти люди научились жить со своим заболеванием, они привыкли к ограничению двигательного режима и научились его компенсировать, они способны контролировать болевой синдром.

Таким образом, пациенты сами определяют и поддерживают тот уровень качества жизни, который их устраивает. Факторами, предопределяющими благополучное сосуществование пациента с собственной болезнью, является оптимистическое отношение к заболеванию и преодоление депрессивного настроения. Большую роль в этом играет общение пациентов друг с другом, создание обществ, подобных Клубу бехтеревцев, который объединяет больных болезнью Бехтерева и помогает им в самых разных формах справляться с ежедневными практическими проблемами, которые возникают у них вследствие заболевания [3].

## ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 5

1. Бочкова, А.Г. Главная тема: серонегативные спондилоартриты лечение анкилозирующего спондилита / А.Г. Бочкова // *Consilium Medicum*. – 2006. – Vol. 8. – P. 134-138.
2. Инфликсимаб: 15 лет в ревматологии и первый отечественный опыт использования биосимиляра / Е.В. Кундер [с соавт.] // *Медицина*. – 2016. – №
3. Фельдкеллер, Э. Болезнь Бехтерева. Путеводитель для пациентов. – 2002. Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e. V., Schweinfurt.
4. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis / D. van der Heijde [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 905-908.
5. 2016 update of ASAS-EULAR recommendations for axial spondyloarthritis / D. van der Heijde [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 978-991.
6. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis / A.R. Giardina [et al] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30(11). – P. 1437-1440.
7. A case of infliximab-induced psoriasis / A. Richetta [et al] // *Dermatol. Online J.* – 2008. – Vol. 14(11). – P. 9.
8. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index / S. Garrett [et al] // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 2286-2291.
9. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study / W. Park [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. – V. 10. – P. 1605-1612.

10. A randomized controlled trial of infliximab shows clinical and MRI efficacy in patients with HLA-B27 positive very early ankylosing spondylitis / N. Barkham [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 11.
11. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis / J. Sieper [et al] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 2702-2712.
12. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis / X.P. Maxymovich [et al] // *Arthr@Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 766-773.
13. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial / W.J. Sanborn [et al] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1232-1239.
14. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis / J.C. van Denderen [et al] // *J.Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41. – P. 1843-1848.
15. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation / C. McLeod [et al] // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol. 11(28). – P. 151-158.
16. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort / R. van der Berg [et al] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 2403-2411.
17. Analyse du programme autonome des exercices physiques pratiques par les malades souffrant de pelvispondylite rhumatismale / A. Falkenbach [et al] // *Ann. Readaptation Med. Phys.* – 1999. – Vol. 42. – P. 306-310.
18. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials / J. Sieper [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 226-229.

19. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis / J.J. Anderson [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1876-1886.
20. Ankylosing Spondylitis Disease Activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores/ P. Machado [et al.] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 47-53.
21. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis / J. Zochling [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 442-452.
22. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF-therapy / N. Vastesaeger [et al] // *Rheumatol. Clin.* – 2014. – Vol. 10. – P. 204-209.
23. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis / D. Van der Heijde [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1811-1818.
24. Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity / A. Van der Helm [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 216-219.
25. Assessment of efficacy of sacroiliac corticosteroid injection in spondyloarhtropathies: a double blind study / Y. Maugars [et al] // *Br. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 767-770.
26. Association between inflammation, nocturnal back pain and fatigue in ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy / M. Hammoudeh [et al] // *J. Int. Med. Res.* – 2013. – Vol. 41(4). – P. 1150-1159.
27. Atypical infectious mononucleosis in a patient receiving tumor necrosis factor alpha inhibitory treatment / I. Sari [et al] // *Rheumatol. Int.* – 2009. – Vol. 29(7). – P. 825-826.
28. Bakland, G. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity / G. Bakland, /j./t. Gran, /j.C. Nossent // *Ann.Rheum.Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1921-1925.

29. Baraliakos, X. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data / XC. Baraliakos, J. Brandt, J. Listing // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 53. – P. 856-863.

30. Baraliakos, X. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumor necrosis factor alpha antibody infliximab / X. Baralikos, J. Listing, M. Rudwaleit // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1462-1466.

31. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study / S. Arends [et al] // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13. – P. R.94.

32. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis / D. Poddubnyy [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – P. 1388-1398.

33. Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: a systematic literature review / G. Candelas [et al] // *Rheumatol. Int.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1493-1506.

34. Benefits and risk of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / I.H. Song [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 929-938.

35. Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis: established medical treatment, anti-TNF- $\alpha$  therapy and other novel approaches / J. Braun, J. Sieper // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4(5). – P. 307–321.

36. Braun, J. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized controlled trial / J. Braun, J. Brandt, J. Listing // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 2224-2233.

37. Braun, J. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years / J. Braun, X. Baralikos, J. Brandt // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44. – P. 670-676.
38. Braun, J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial / J. Braun, J. Brandt, J. Listing // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 1187-1193.
39. Bresnihan, B. Infection complications associated with the use of biologic agents / B. Bresnihan, G. Cunnane // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* - 2003. – Vol. 29. – P. 185-202.
40. Calabuig, E. Infectious risk / E. Calabuig, M. Salavert // *Actas Dermosifiliogr.* – 2008. – Vol. 4. – P. 14-22.
41. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease / W.J. Sanborn [et al] // *N.Engl.J.Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 228-238.
42. Chen, J. Methotrexate in ankylosing spondylitis / J. Chen, C. Liu // *Cochrane Database Syst.Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD004524.
43. Chen, J. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis / J. Chen, C. Liu // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 2. – CD004800.
44. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study / W.P. Maksymowich [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Aug.12.
45. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind trial / J. Braun [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63(6). – P. 1543-1551.
46. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement / J. Braun [et al] // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39(4). – P. 836-840.
47. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab / X. Baraliakos [et al] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 439-444.

48. Combined Spa-Exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial / A. van Tubergen [et al] // *Arthritis Care&Research*. – 2001. – Vol. 45. – P. 430-438.
49. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction / M.L. Mundwiler [et al] // *Neurosurg. Focus*. – 2008. – Vol. 24(1). – P. E6.
50. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study M. Dougados [et al] // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51(9). – P. 1687-1696.
51. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis / F. Kroon [et al] // *Ann.Rheum.Dis*. – 2012. – Vol. 71. – P. 1623-1629.
52. Conventional treatment for ankylosing spondylitis / M. Dougados [et al] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2002. – Vol. 61. – P. 40-50.
53. Corrective osteotomies in spine surgery / G.B. Gill [et al] // *J. Bone Joint Surg*. – 2008. – Vol. 90(11). – P.2509-2520.
54. Dagfinrud, H. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis / H. Dagfinrud, T.K. Kvien, K.B. Hagen // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2008. – Vol. 1. – P. CD002822.
55. Data management in spondyloarthropathies / B. Amor [et al] // *Rheumatol. Eur*. – 1996. – Vol. 25(3). – P. 92-95.
56. Davis, J.C. Enbrel ankylosing spondylitis study group. Recombinant human tumor necrosis factor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial / J.C. Davis, D. Van der Heijde, J. Braun // *Arthritis Rheum*. – 2003. – Vol. 48. – P. 3230-3236.
57. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept / J. Braun [et al] // *Arthritis Rheum*. – 2005. – Vol. 52(8). – P. 2447-2451.

58. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis / J. Brandt [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63 - P. 1438-1444.

59. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1876-1886.

60. Development of ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 18-24.

61. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort / V. Navarro-Compan [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 874-878.

62. Drug-induced lupus-like syndrome in ankylosing spondylitis treated with infliximab / Mounach A. [et al] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26(6). – P. 1116-1118.

63. Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-alpha blockers (multiple letters) / G.F. Ferraccioli [et al] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 645-646.

64. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy / N. Shakoor [et al] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 579-580.

65. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective. Long-term, follow-up study / F. Cantini [et al] // *Biologics.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1-6.

66. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicenter trial (ENRADAS) / J. Sieper [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1438-1443.

67. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from German

Spondyloarthritis Inception Cohort / D. Poddubnyy [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1616-1622.

68. Effectiveness of preoperative planning in the restoration of balance and view in ankylosing spondylitis / R.R. Pigge [et al] // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 24(10). – P. E7.

69. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis data from the NOR-DMARD register / E. Lie [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 157-163.

70. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / S. Visvanathan [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68(2). – P. 175-182.

71. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. Heijde [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2136-2146.

72. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) / J. Sieper [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 815-822.

73. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial / R.D. Inman [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58(11). – P. 3402-3412.

74. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial (ASSERT) / D. Van der Heijde [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 582-591.

75. 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 / J. Sieper [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 101-107.

76. Efficacy and safety up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis / J.C. Davis [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67(3). – P. 346-352.

77. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by open-label extension up to week fifty-two / H. Haibel [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1981-1991.

78. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study / A.L. Tan [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1041-1045.

79. 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 / R. Landewe [et al] // *Ann.Rhum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 39-47.

80. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate / C.S. Foster [et al] // *Arch.Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 437-440.

81. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomized double-blind placebo-controlled study (SPINE) / M. Dougados [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70(5). – P. 799-804.

82. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled short-term trial / H. Haibel [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 243-246.

83. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomized controlled trial / J. Braun [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65(9). – P. 1147-1153.

84. English, P.P. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab / English P.L, Vender R. // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2009. – Vol. 13(1). – P. 40-42.

85. Etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? / M. Yates [et al] // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1177-1185.
86. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis / D. van der Heijde [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65(12). – P. 1572-1577.
87. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis / B. Dijkmans [et al] // *B. J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36(6). – P. 1256-1264.
88. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis / C.R. Culy [et al] // *Drug Aging.* – 2002. – Vol. 62(17). – P. 2493-2537.
89. Etanercept: a review of its use in the management of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / S.M. Hoy [et al] // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67(17). – P. 2609-2633.
90. EULAR recommendations for patients education for people with inflammatory arthritis / H.A. Zangi [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 954-962.
91. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs: 2013 update / J.S. Smolen [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 492-509.
92. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice / P. Mandi [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1327-1339.
93. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update / L. Gosses [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 499-510.
94. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study / D. van der Heijde [et al] // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 52(4). – P. 1205-1215.

95. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondyloarthritis / R.J. Lories [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 489-497.
96. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis / J. Braun [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 316-320.
97. Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? / A. Sepriano [et al] // *Ann. Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1262-1263.
98. 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 / I.H. Song [et al] // *An..Rheum.Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 121-125.
99. Goldsmith, D.R.nEtanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis / D.R. Goldsmith, A.J. Wagstaff // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2005. – Vol. 6(2). – P. 121-136.
100. Grann, J.T. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients / J.T. Grann, J.F. Skomsvoll // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 766-771.
101. Hammersma, J. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? / J. Hammersma, I.R. Cardon, L. Bradbury // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1396-1400.
102. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort / D Poddubnyy [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 2114-2118.
103. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort / S. Ramiro [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1455-1461.

104. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery / B. Vander Cruyssen [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49. – P. 73-81.

105. Hoh, D.J. Management of cervical deformity in ankylosing spondylitis / D.J., Hoh, P. Khoueir, T. Wang // *Neurosurg. Focus*. – 2008. – Vol. 24(1). – P. E9.

106. Impact of the ankylosing spondylitis on the professional activity / M. Montacer Kchir [et al] // *Joint Bone Spine*. – 2009. – Vol. 6. – P. 448-452.

107. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly / J. Braun [et al] // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46(6). – P. 999-1004.

108. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab / S. Visvanathan [et al] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2008. – Vol. 67(4). – P. 511-517.

109. Inflammatory eye, skin and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors / S. Brophy [et al] // *J. Rheumatol*. – 2001. – Vol. 28. – P. 2667-2673.

110. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation / W.P. Maksymowych [et al] // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60. – P. 93-102.

111. Khan, M.A. A double blind comparison of diclofenac and indometacin in the treatment of ankylosing spondylitis / M.A. Khan // *J. Rheumatol*. – 1987. – Vol. 14. – P. 118-123.

112. Ko, J.M. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases / J.M. Ko, A.B. Gottlieb, J.F. Kerbleski // *J. Dermatolog. Treat*. – 2009. – Vol. 20(2). – P. 100-108.

113. Lehtinen, K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis / K. Lehtinen // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 174-176.

114. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis / S. Ramiro [et al] // *RMD Open.* – 2015. – Vol. 1:e000153.

115. Long term disability and prolonged sick leaves as outcome measures in ankylosing spondylitis / F. Guillemin [et al] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol.33. – P. 1001-1006.

116. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy / P. Lozeron // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66(4). – P. 490-497.

117. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare / H. Haibel [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 2211-2213.

118. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment / B.J. Van Royen [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 1999. – Vol. 58. – P. 399-406.

119. Madsen, O.R. Bone mineral density and fracture risk in patients with ankylosing spondylitis / O.R. Madsen // *Ugeskr. Laeger.* – 2008. – Vol. 170 (48). – P. 3956-3960.

120. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept / X. Baraliakos [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52(4). – P. 1216-1223.

121. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial / S.B. Hanauer [et al] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1541-1549.

122. Marshall, R.W. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis / R.W. Marshall, J.R. Kirwan // *Scand. J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30(6). – P. 313-314.

123. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis / M. Rudwaleit [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1276-1281.

124. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumor necrosis factor inhibitor / P. Machado [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2013. – Vol. 71. – P. 2002-2005.

125. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis / D. van der Heijde [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 369-373.

126. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis / P.M. Machado [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1486-1493.

127. New onset of Crohn's disease treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept / I.H. Song [et al] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 532-536.

128. Nghiem, F.T. Rehabilitation in ankylosing spondylitis / F.T. Nghiem, J.P. Donohue // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20(2). – P. 203-207.

129. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial / H. Haibel [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 419-421.

130. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial / A. Wanders [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52(6). - P. 1756-1765.

131. Nonsurgical management of ankylosing spondylitis / J.R. Sangala [et al] // *Neurosurg. Focus* – 2008. – Vol. 24(1). – P. E5.
132. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis // M. Rudwaleit [et al] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2016. – Vol. 68. – P. 838-844.
133. Oldfield, V. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / V. Olfield, G.L. Plosker // *BioDrugs*. – 2009. – Vol. 23(2). – P. 125-135.
134. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study // A. Sudre [et al] // *Joint.Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79. – P. 99-100.
135. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks / M. Haibel [et al] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2005. – Vol. 64. – P. 296-298.
136. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study // N.N Haroon [et al] // *Ann.Intern.Med*. – 2015. – Vol. 163. – P. 409-416.
137. Persistent clinical response to the anti-TNF antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years / J. Braun [et al] // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44(5). – P. 670-676.
138. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT indication and maintenance studies / O.J. Adedokun [et al] // *J. Crohns. Colitis*. – 2016. – Vol. 12. – P. 223-231.
139. Pitfalls and complications in the treatment of cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis / C.E. Heyde [et al] // *Patient Saf. Surg*. – 2008. – Vol. 6. – P. 2-15.
140. Poddubnyy, D.A. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment / D.A. Poddubnyy, I.H. Song, J. Sieper // *Expert Opin. Drug Saf*. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 401-409.

141. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis / M. Rudwaleit [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 665-670.
142. Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies / B. Amor [et al] // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1883-1887.
143. Predictors of long-term outcome in ankylosing spondylitis / M.F. Doran [et al] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 316-320.
144. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumor necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry / M. Rudwaleit [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 2002-2008.
145. Pulmonary diffuse amyloidosis and ankylosing spondylitis. A rare association / R. Bravia [et al] // *Chest.* – 1992. – Vol. 102(5). – P. 1608-1610.
146. Pulmonary scedosporium infection as a complication of infliximab therapy for ankylosing spondylitis / J.C. Ngai [et al] // *Thorax.* – 2009. Vol. 64(2). – P. 184.
147. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept / J. Heijde [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1324-1331.
148. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72-weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept / A. Boonen [et al] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35(4). – P. 662-667.
149. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial / J.C. Davis [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48(11). – p. 3230-3236.
150. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy / J.C. Davis [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 53. – P. 494-501.
151. Responsiveness of the Ankylosing spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up

study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors / S.J. Pedersen [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1065-1071.

152. Rodríguez-Escalera, C The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B / C. Rodríguez-Escalera, A. Fernández-Nebro // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47(11). – P. 1732-133.

153. Sekukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study / J. Sieper [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2016. – Vol.23. – P. 124-131.

154. Sekukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials / R.G. Langley [et al] // *N.Engl.J.Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 326-338.

155. Sekukinumab, a human anti-IL A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial / W. Hueber [et al] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P. 1693-1700.

156. Sekukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis / D. Baeten [et al] // *N.Engl.J.Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2534-2548.

157. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria / K.M. Fagerli [et al] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51. – P. 1479-1483.

158. Serum levels of biomarkers of bone TB cartilage destruction and new formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment / H. Appel [et al] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10(5). – P. 125.

159. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis / H. Haibel [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 124-126.

160. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis / J. Brandt [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 1667-1675.

161. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort / H.Y. Chung [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 809-816.

162. Socio-economic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity / E. Roussou [et al] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 908-911.

163. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications / L.A. Westerveld [et al] // *Eur.Spine J.* – 2009. – Vol. 18. – P. 145-156.

164. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis / D. van de Heijde [et al] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 667-673.

165. Surgical management of global sagittal deformity in ankylosing spondylitis / C.A. Sansur [et al] // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 24(10). - P. E8.

166. Surgical management of symptomatic cervical or cervicothoracic kyphosis due to ankylosing spondylitis / A.B. Etame [et al] // *Spine.* – 2008. – Vol. 33(16). – P. 559-564.

167. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks / J.C. Davis [et al] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64(11). – P. 1557-1562.

168. Symptomatic efficacy of etanercept and its effect on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Dougados [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 66. – P. 2091-2102.

169. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomized clinical trial / J. Dale [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1043-1050.
170. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68 (Suppl. 20. – p. i1-44.
171. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study / U. Kiltz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1207-1211.
172. The effect of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory process in ankylosing spondylitis / M.B. Richter [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1983. – Vol. 53. – P. 51-59.
173. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis / I.H. Tamer [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 28(4). – P. 397-402.
174. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors / I. Rybar [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2008. – Vol. 109(4). – P. 164-167.
175. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis / S. Brophy [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 2054-2058.
176. The symptomatic efficacy and effect on objective signs and symptoms of etanercept in early nonradiographic axial spondyloarthritis / M. Dougados [et al.] // *Arth. Rheum.* – 2014. – Vol. 5. – P. 66-68.
177. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 0. – P. 1-15.

178. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 6-16.

179. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial / J. Braun [et al] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1187-1193.

180. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha / J. Godman [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1349-1356.

181. Tuberculous pleurisy after tumor necrosis factor-alpha antagonist usage: case report / S. Akoğlu [et al] // *Tuberk. Toraks.* – 2008. – Vol. 56(4). – P. 448-452.

182. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in ankylosing spondylitis: a potent but expensive anti-inflammatory treatment or true disease modification? / F. Van den Bosch [et al] // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7(3). – P. 121–123.

183. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: arctic randomized controlled strategy trial // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. 4205.

184. Van der Heije, D. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) / D. Van der Heijde, B. Dijkmans, P. Geusens // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 582-591.

185. Wang, R. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials / R. Wang, A. Dasgupta, M. Ward // *Annals Rheum. Dis.* - 2015. - Vol. 10. - P. 1-9.

186. Ward, M.M. Risk factors for disability in patients with ankylosing spondylitis / M.M. Ward, S. Kuzic // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 315-321.

187. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents& A long-term

observational study using MRI and conventional radiography / X. Baraliakos [et al] // *Ann.Rheum.Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1819-1825.

188. Work disability among people with ankylosing spondylitis / J.H. Barlow [et al] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 45. – P. 424-429.

189. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis. A systematic literature review / A. Boonen [et al] // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1056-1062.

190. Zochling, J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future directions / J. Zochling // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20(4). – P. 398-403.

191. Zochling, J. Remission in ankylosing spondylitis / J. Zochling, J. Braun // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24 (43). – P. 88-92.

Научное издание

**Кундер** Елена Владимировна

**АКСИАЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТРИТ**

Монография

Ответственный за выпуск Е.В. Кундер

Подписано в печать 26.10. 2017. Формат 64x84 1/16 Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman»

Печ.л. 17,67. Уч.-изд.л. 14,43. Тираж 100 экз. Заказ 240.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий №1/136 от 08.01.2014

220013, Минск, ул. П. Бровки, 3

