

А. С. Рудой, Т. А. Нехайчик

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Сообщение 3

Военно-медицинский факультет
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Новые возможности ранней диагностики, перспективы применения генно-инженерной биологической терапии в лечении анкилозирующего спондилита, определяют повышенный клинический интерес к данному заболеванию. Оптимизация представлений о критериях диагностики, определении активности, функциональных нарушениях, подходах к терапии анкилозирующего спондилита являются неотъемлемой частью знаний врача в современных условиях.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, диагностика, лечение.

A. S. Rudoy, T. A. Nekhaichik

ANKYLOSING SPONDYLITIS: EPIDEMIOLOGY, PATHOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS. Report 3

New possibilities of early diagnosis, the prospects of application of genetic engineering of biological therapy in the treatment of ankylosing spondylitis, were determined by the increased clinical interest of this disease. Optimization on the criteria for the diagnosis, activity, functional disorders, approaches to therapy ankylosing spondylitis are an integral part of the knowledge of the physician in modern conditions.

Key words: Ankylosing spondylitis, diagnosis, treatment

Инструментальная диагностика анкилозирующего спондилита (АС). Рентгенологические признаки. В настоящее время диагноз АС считается ранним, если он выставлен на «дорентгенологической» стадии заболевания, т.е. если отсутствуют достоверные признаки сакроилеита на рентгенограммах (2-я и более стадии по Келлгрену), либо если он выставлен в течение первых двух лет от начала клинической картины (которую можно со-

отнести с дебютом болезни). У детей рентгенологические признаки сакроилеита выявляются значительно позже. Следует учитывать, что убедительным признаком сакроилеита является наличие эрозий и субхондрального склероза в обоих сочленяющихся костях. Изолированное сужение суставной щели, отдельные эрозии и склероз для ранних стадий нехарактерны. Рентгенологические критерии/стадии сакроилеита представлены в таблице 1 [7, 8, 9, 11].

Таблица 1. Рентгенологические стадии сакроилеита (Kellgren J., 1965)

Стадия	Изменения	Описание
0	Норма	Нет изменений
1	Подозрение	Нечеткость краев суставов
2	Минимальные изменения	Небольшие, локальные области субхондрального склероза и/или эрозии без изменения ширины суставной щели
3	Безусловные	Умеренный/значительно выраженный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением суставной щели или частичным анкилозом сустава
4	Далеко зашедшие (значительные)	Полный анкилоз

Ранние рентгенологические изменения позвоночника: передний спондилит – воспалительное эрозивное повреждение и деструкция передних углов тел позвонков с зоной склероза вокруг них, оссификацией передней продольной связки. В дальнейшем происходят неровность, сглаживание и исчезновение нормальной вогнутости бокового контура тел позвонков – симптом «квадратизации».

Поздние изменения: синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов и спондилодисцит. **Синдесмофиты** – костные мостики между позвонками, образующиеся вследствие оссификации наружных частей фиброзных дисков; первоначально развиваются в нижне- и верхне-поясничном отделах и в дальнейшем распространяются на

другие отделы позвоночника, формируя вид «бамбуковой палки». Для АС типичны тонкие, «нежные» синдесмофиты, растущие в вертикальном направлении по отношению к телу позвонка, в отличие от грубых спондилофитов дегенеративной природы, направленных горизонтально.

Оценка рентгенологических стадий поражения позвоночника проводится в прямой и боковой проекциях поясничного и в боковой – шейного отделов позвоночника. Рентгенографию грудного отдела позвоночника рекомендуется проводить по показаниям, особенно при подозрении на переломы, ввиду того, что квадратная форма позвонков в этом отделе является нормой.

Выделяют следующие рентгенологические стадии спондилита (табл. 2).

Таблица 2. Рентгенологические стадии спондилита (по Келлгрену)

Стадия	Изменения	Описание
0	Норма	Нет изменений
1	Подозрение	Нет явных изменений
2	Минимальные изменения	Эрозии, квадратизация, склероз ± синдесмофиты на 2 позвонках
3	Умеренные изменения	Синдесмофиты на 3 позвонках ± сращение 2 позвонков
4	Значительные изменения	Сращение с вовлечением 3 позвонков

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в последние десятилетия приобрела значительную роль в ранней диагностике, оценке активности и понимании болезни в целом. Для визуализации активных воспалительных признаков сакроилеита используются два основных режима МРТ: T1 – взвешенные изображения и STIR-режим («short tau inversion recovery») с подавлением сигнала жировой ткани (рис. 1). Для выявления очагов воспаления используется внутривенный гадолиниевый контраст. Активные воспалительные изменения, которые могут быть выявлены при МРТ крестцово-подвздошных сочленений – отек костного мозга (остит), капсулит, синовит, энтезит, хронические – склероз, костные эрозии, жировая дегенерация, костные мостики/анкилозы. Отек костного мозга в прилежащих к суставу костях является основополагающим для диагностики сакроилеита при АС – «достоверный сакроилиит» [2, 7, 8, 11].

Ультразвуковое исследование применяется для выявления энтезопатий и воспалительных изменений в тазобедренных суставах.

Лабораторные методы исследования. Показатели активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, анемия и пр.) бывают повышенными у половины пациентов и неспецифичны, плохо коррелируют с клиническими показателями активности болезни и эффектом от проводимой терапии. СОЭ отражает активность АС только в случае ее повышения при условии отсутствия других патологических состояний, способных повлиять на СОЭ. Более точно отражает активность АС увеличение СРБ. Выявление антигена HLA B-27 используется как маркер ранней и дифференциальной диагностики АС, носители которого имеют более тяжелый вариант течения [8, 9, 11].

Классификационные критерии АС. Окончательный диагноз АС основывается на модифицированных Нью-Йоркских критериях (табл. 3) [9, 11]. В настоящее время указанные критерии, основанные на клинико-рентгенологических признаках, не позволяют установить диагноз АС в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов выявляются, как правило, только через много месяцев после начала заболевания.

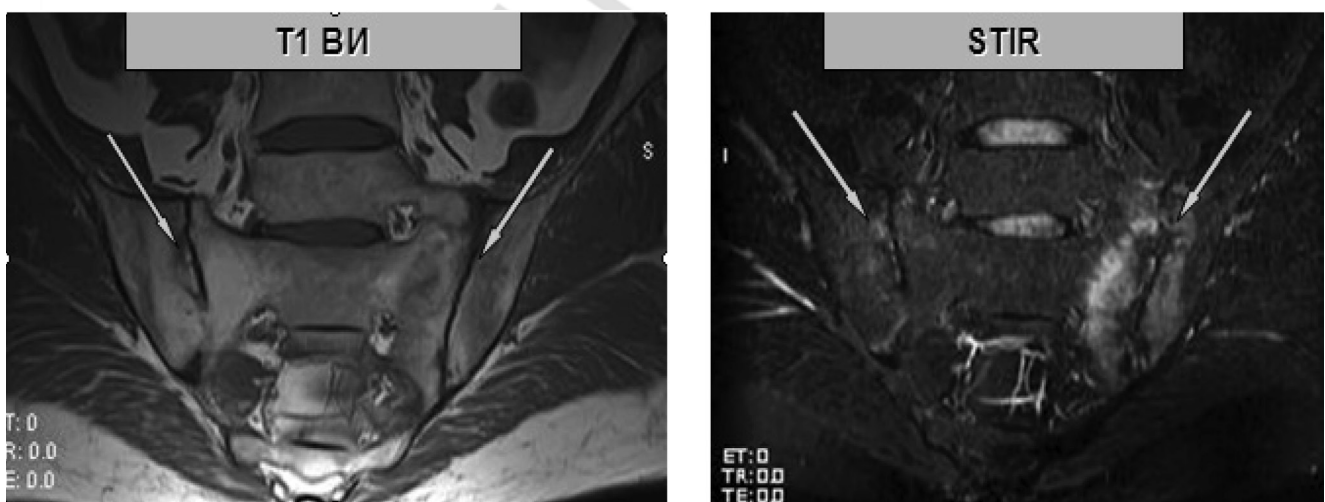


Рис. 1. Воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях в разных МРТ-режимах (пояснения в тексте) [заимствовано из Мясоутова, Л. И., 2011]. Примечание: STIR хорошо выявляет скопления жидкости и отек мягких тканей, которые имеют высокую интенсивность сигнала (светлые) в этом режиме.

Применение T1-режима с подавлением сигнала жировой ткани наиболее ценно в комбинации с гадолиниевым контрастом. В этом режиме без контрастирования здоровые и воспаленные участки костного мозга имеют одинаковую интенсивность сигнала. После введения гадолиния происходит селективное контрастирование очагов воспаления.

Таблица 3. Модифицированные Нью-Йоркские классификационные критерии (S. Van der Linden с соавт., 1984 г.)

Клинические критерии (Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность 98%).	
1. Ночные боли и скованность в пояснично-крестцовой области, длительностью не < 3 мес., уменьшающиеся после физической нагрузки, но сохраняющиеся в покое;	
2. Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с физиологической нормой для данного возраста и пола;	
3. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в двух плоскостях: сагитальной и фронтальной;	
Рентгенологические критерии	
1. Двусторонний сакроилеит, стадия II–IV	
2. Односторонний сакроилеит, стадия III–IV.	
Определенный АС – один клинический и один рентгенологический критерий. Вероятный – три клинических или один рентгенологический критерии.	

В связи с этим, на ранних стадиях АС, особенно если на первый план в клинической картине выходит поражение суставов и бывает необходимо проведение диффе-

ренциальной диагностики, рекомендуется использовать классификационные критерии аксиального спондилоартрита (аксСпА) ASAS 2009 г. (табл. 4) [13, 14].

Таблица 4. Классификационные критерии аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009 г.)

Для пациентов с длительностью боли в спине 3 мес. и более, в возрасте менее 45 лет		
Сакроилеит по данным визуализации + 1 и более из признаков СпА	или	Наличие HLA-B27 + 2 и более прочих признаков СпА
чувствительность 66,2% специфичность 97,3%		чувствительность 82,9% специфичность 84,4%

Признаки СпА	Сакроилеит по данным визуализации:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ воспалительная боль в спине ✓ артрит ✓ энтезит (в области пяток) ✓ увеит ✓ дактилит ✓ псориаз ✓ болезнь Крона ✓ неспецифический язвенный колит ✓ хороший эффект НПВП ✓ СпА у членов семьи ✓ HLA-B27 ✓ повышенный уровень СРБ 	<ul style="list-style-type: none"> – активное (острое) воспаление по данным МРТ с высокой степенью вероятности указывающее на сакроилеит, характерный для СпА <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> – сакроилеит, определенный по данным рентгенографии, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям АС

В настоящее время российскими ревматологами обсуждается вопрос в внесении изменений в Нью-Йоркские критерии, в частности – о включении МРТ-признаков сакроилеита как достоверного инструментального критерия наряду с рентгенологическими признаками [5]. Однако, от широкого применения на практике этой модификации рекомендуется воздержаться ввиду с сопряженностью их внедрения со снижением специфичности самих критериев, терминологической несогласованностью и нецелесообразностью принятия новых критериев по АС в отдаленно взятой стране [6]. *Представляется уместным предположение считать нерентгенологический (дорентгенологический) аксиальный СпА как недифференцированный.*

Лечение [3, 11]. Основной принцип лечения АС – сочетание медикаментозных и нефармакологических ме-

тодов. Общие принципы терапии АС основываются на рекомендациях международной рабочей группы по изучению АС – ASAS / EULAR 2010 года. В данных рекомендациях подчеркивается, что лечение АС должно зависеть от активности АС в данный период заболевания (индекс BASDAI ≥ 4), наличия и выраженности структурных изменений позвоночника и суставов (наличия синдесмофитов, анкилозов в позвоночнике, сгибательных контрактур суставов), варианта течения АС (благоприятный, неблагоприятный).

Выявлять факторы неблагоприятного прогноза (табл. 5) необходимо в ранней стадии АС, до развития необратимых структурных изменений, так как современная противовоспалительная терапия не влияет на исход воспаления – анкилозирование.

Таблица 5. Факторы неблагоприятного прогноза анкилозирующего спондилита

- Начало АС до 16 лет
- Раннее развитие коксита
- Недостаточная эффективность НПВП при спондилите или их непереносимость
- Значительная степень функциональных нарушений позвоночника в первые годы течения АС (особенно шейного отдела)
- Стойкое поражение периферических суставов и энтезисов, несмотря на терапию НПВП, сульфасалазином и локальные инъекции ГК
- Выраженные системные проявления: часто рецидивирующий увеит, аортит, поражение проводящей системы сердца (при всех SpA)

Можно ориентироваться и другие факторы неблагоприятного течения, в целом схожие и ориентированные на закономерность их проявления в первые 10 лет от дебюта первых клинических проявлений (табл. 6).

Таблица 6. Факторы неблагоприятного течения АС

Неблагоприятный вариант течения АС, если в первые 10 лет имеются:
функциональные нарушения 3–4-го класса (по аналогии с РА), или вынужденная перемена профессии
и/или
стойкий болевой синдром в позвоночнике с ограничениями функции (уменьшение в целом функции позвоночника на 50%)
и/или
стойкий или часто рецидивирующий периферический артрит,
и/или
системные проявления (рецидивирующий увеит, поражение сердца или амилоидоз)

Немедикаментозное лечение. Пациентам рекомендуется избегать длительного нахождения в фиксированном состоянии, чередовать сидячую работу с активным отдыхом. Противопоказана тяжелая физическая нагрузка на осевой скелет и периферические суставы. Важен также отказ от курения, участие в группах взаимопомощи [10].

Однако основное место среди нефармакологических методов лечения АС занимают образование пациентов (школы больных) и регулярные физические упражнения (лечебная физкультура) (класс доказательности А), эффективность которых при занятии с инструктором выше. Занятия ЛФК при АС жизненно необходимы, т.к. только двигательная активность сохраняет объем движения в суставах и позвоночнике. Продолжительность и количество занятий определяются двигательным режимом в течение дня, недели, месяца, года, но обязательной является утренняя гигиеническая гимнастика. Это обусловлено тем, что именно в ночное время более активно идут процессы воспаления и анкилозирования. В течение дня рекомендуется несколько раз (2–4 раза) выполнять мини занятия – «пятиминутки», а если приходится работать или находится в неудобной или вынужденной позе, то проводить эти занятия следует через каждый час.

Роль других нефармакологических методов лечения АС (физиотерапия, массаж, акупунктура и др.) не доказана, поэтому они не рекомендуются для повседневного клинического использования.

Медикаментозная терапия. Основными целями лекарственной терапии являются: уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений. Перечень

лекарственных средств, которые активно используются и рекомендуются при АС, включает: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (иФНО α).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания /А/. Основной целью назначения НПВП является устранение боли, что достигается обычно в течение 2-х недель, реже требуется более длительный период лечения, чтобы определить оптимальную дозу НПВП. Эффективность является дозозависимой /В/. Непрерывный прием НПВП значительно замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет /В/. Положительное влияние НПВП в отношении подавления рентгенологического прогрессирования может быть обусловлено их воздействием на ЦОГ с последующим подавлением синтеза простагландинов. На первом этапе простагландины вызывают воспалительные изменения, увеличивая активность остеокластов с последующей резорбцией кости, а в последующем, за счет повышения активности остеобластов, способствуют новообразованию кости [8].

Наиболее эффективными препаратами при обострении АС являются «классические» НПВП в пролонгированной форме: диклофенак / ацеклофенак, индометацин, пироксикам, кетопрофен. Индометацин используют в дозе 50–75 мг/сут., до 150 при хорошей переносимости. Однако широкое применение сдерживается из-за высокой токсичности. Диклофенак сравним с индометацином по

эффективности, но превосходит его по переносимости. Оправдано чередование нескольких НПВП, распределение НПВП в течение суток с учетом индивидуального ритма болей. Если ведущим симптомом болезни является утренняя скованность и/или ночная боль в позвоночнике необходимо назначение ретардных (или пролонгированных) форм НПВП в более позднее вечернее время /С/.

Даже при хорошем клиническом эффекте терапии ингибиторами ФНО-а, не следует полностью отменять НПВП, сохраняя небольшую поддерживающую дозу независимо от наличия либо отсутствия симптоматики /D/ [1].

В случаях повышенного риска желудочно-кишечных осложнений рекомендуется использование комбинации неселективных НПВП с гастропротектором или селективные ингибиторы ЦОГ-2. Перед назначением НПВС следует оценивать кардиоваскулярный, гастроинтестинальный и почечный риски.

Анальгетики (парацетамол, опиоидподобные препараты) могут использоваться для дополнительного купирования боли при неудовлетворительном эффекте от предшествующего лечения с использованием НПВС, при непереносимости НПВС или наличии противопоказаний.

Глюкокортикоиды. Эффективна локальная терапия. При периферическом артрите эффективно локальное введение ГК в суставы и энтезиты, которое характеризуется

быстрым и стойким противовоспалительным действием. *Нет доказательств эффективности системного использования ГК (таблетированные формы) при аксиальной форме СА.* Этот вид гормональной терапии показан в следующих случаях: увеит (при неэффективности локальной терапии), подозрении на кардит (аортит, миокардит), лихорадка. Преднизолон (метипред) назначают внутрь в средних дозах (20–25 мг) на период не более 2–4 нед. Применение пульс-терапии рассматривается при тяжелых системных проявлениях, спондилите, коксите, тяжелом периферическом артрите, рефрактерности к НПВП, стойкой высокой активности.

Базисная терапия. Отсутствуют доказательства эффективности базовых противовоспалительных препаратов (БПВП), включая сульфасалазин и метотрексат, в лечении аксСпА. Сульфасалазин может использоваться у пациентов со стойким периферическим артритом рефрактерным к НПВП. Суточная доза 2–3 г в течение минимум 3–4 месяца, при наличии эффекта – лечение длительное.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Применение блокаторов ФНО-α по праву считается большим достижением в лечении АС. Группой экспертов ASAS разработаны общие рекомендации по применению этих препаратов для лечения АС (табл. 7).

Таблица 7. Показания к применению анти-ФНО α-терапии у пациентов с АС

• Активная фаза заболевания в течение ≥ 4 нед BASDAI ≥ 4
• Мнение эксперта* о целесообразности начала терапии ингибиторами ФНО
• Неэффективность предшествующей терапии**:
– неэффективность (непереносимость) не менее 2 НПВП в максимально рекомендуемых (переносимых) дозах в течение ≥ 3 мес.
– у пациентов с периферическим артритом при неэффективности локального применения ГКС и сульфасалазина (≥ 4 мес в дозе 3 г/сут)
– у пациентов с энтезитами также неэффективность локального введения ГКС

* Эксперт – ревматолог, имеющий опыт применения ингибиторов ФНО, учитывает клинические данные (анамнез, статус), уровень показателей острофазового воспаления или данные визуализации (рентгенологические – быстрое прогрессирование или МРТ-признаки воспаления), анализирует вариант течения и прогноз.

** – Нет доказательств обязательного использования болезнь-модифицирующих препаратов перед назначением биологических агентов или параллельно с ними при аксСпА.

К прогностическим факторам хорошего клинического ответа на терапию ингибиторами ФНО-α относят:

- небольшую продолжительность болезни;
- невыраженные функциональные нарушения по BASFI;
- молодой возраст;
- повышение уровня СОЭ или СРБ;
- наличие воспалительных МРТ-изменений в КПС и/или позвоночнике.

В настоящее время доказана эффективность при АС 3-х препаратов, направленных против ФНО-α – инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерсепт (энбрел) (Glintborg B., 2010). Доказано, что эти препараты более эффективны при АС, чем при РА, способны облегчать симптомы заболевания, увеличивают объем движений, уменьшают воспалительные проявления в позвоночнике (по данным МРТ), улучшают качество жизни.

Нет доказательств преимущества какого-либо ингибиторами ФНО-α при аксСпА или перСпА, а при наличии воспалительных заболеваний кишечника необходимо принимать во внимание отличия эффектов ФНО-блокаторов в отношении воспаления ЖКТ. Назначение второго ингибиторами ФНО- α может быть успешным, особенно при потере эффекта первого препарата. Нет доказательств эффективности биологических агентов по сравнению с ингибиторами ФНО- α.

Вместе с тем, наряду с подавлением воспаления, ингибиторы ФНО-α способствуют стимуляции костеобразования. Вероятно, с указанным эффектом связано продолжение образования новых синдесмофитов. Предполагают, что раннее начало ФНО-терапии позволит предотвратить появление воспалительных эрозивных повреждений и, соответственно, затормозит процессы костной

регенерации. Предварительные результаты проводимых исследований показывают, что более длительная ФНО-терапия (4 года и более) дает терапевтические эффекты, которые позволяют рассматривать эту группу препаратов как «базисная» для АС.

Эффективность применения миорелаксантов и бисфосфонатов не доказаны.

Ортопедическое лечение. Протезирование суставов проводится пациентам с рентгенологическими признаками выраженного поражения тазобедренных суставов, значительным болевым синдромом и функциональными нарушениями. При инвалидизирующем кифозе, потере горизонтального зрения, выраженном болевом синдроме, нестабильности позвоночника вследствие перелома, неврологических осложнениях (миелопатия, спинальный стеноз, синдром «конского хвоста») по строгим показаниям выполняют коррекционную остеотомию.

Литература

1. Бочкова, А. Г. 8-й Международный конгресс по спондилоартритам / А. Г. Бочкова // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 94–98.
2. Бочкова, А. Г. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов у больных с серонегативными спондилоартритами / А. Г. Бочкова., А. В. Левшакова., О. А. Румянцева и соавт. // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 7–14.
3. Бочкова, А. Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS – Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group) / А. Г. Бочкова // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 5–10.
4. Мясоутова, Л. И. Соответствие клинических проявлений результатам МРТ в диагностике спондилоартрита. / Л. И. Мясоутова, С. А. Лапшина, М. С. Протопопов и соавт. // Практическая медицина. – 2011. – № 4. – С. (из электронного сайта журнала)
5. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес, А. Г. Бочкова, Т. В. Дубинина и соавт.// Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 4. – С. 365–367.
6. Ребров, А. П., Гайдукова И. З. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита»./ А. П. Ребров., И. З. Гайдукова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(2):228–229.
7. Ревматические заболевания. В 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство / под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой, Ю. А. Олюлина // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 520 с.
8. Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В. В. Бадокина // М.: Литера. – 2012. – 592 с.
9. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой // М: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 720 с.
10. Справочник по ревматологии. / А. Хахим, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 560 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» Группа экспертов-разработчиков Бочкова А. Г., Дубинина Т. В., Закиров Р. Х. и соавт. [электронный ресурс www.rheumatolog.ru в рубрике Экспертный совет МЗ России. – 2013. – 21 с.]
12. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – 68 Suppl 2:ii1–44.
13. Rudwaleit, M. The development of assessment Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainly appraisal / M. Rudwaleit, D van der Heijde, R. Landew // Ann. Rhem. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 770–776.
14. Rudwaleit, M. The development of assessment Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection / M. Rudwaleit., D van der Heijde., R. Landew // Ann. Rhem. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 777–783.